

**Bioabsorbierbare koronare Polymerstents –
Strukturmechanische und experimentelle Untersuchungen**

Dissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor-Ingenieur (Dr.-Ing.)
der Fakultät für Maschinenbau und Schiffstechnik
der Universität Rostock

vorgelegt von

Dipl.-Ing. Christine Schultze, geb. am 04.07.1981 in Lübz

Rostock, 17. November 2010

urn:nbn:de:gbv:28-diss2011-0068-0

Dekan: Prof. Dr.-Ing. habil. Egon Hassel

1. Gutachter: Prof. Dr.-Ing. habil. Klaus-Peter Schmitz
Universität Rostock
Institut für Biomedizinische Technik

2. Gutachter: Prof. Dr.-Ing. Dr.-Ing. E.h. mult. Dr. med. h.c. Heinz Haferkamp
Leibniz Universität Hannover
Zentrum für Biomedizintechnik

3. Gutachter: Prof. Dr. med. Hüseyin Ince
Universitätsklinikum Rostock
Zentrum für Innere Medizin

Datum der Verteidigung: 04. März 2011

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
2	Grundlagen.....	4
2.1	Grundlagen zur Anatomie, Biomechanik und Pathophysiologie des koronaren Gefäßsystems.....	4
2.1.1	Anatomie des koronaren Gefäßsystems.....	4
2.1.2	Anatomie und biomechanische Eigenschaften der Koronararterien.....	5
2.1.3	Die koronare Herzkrankheit.....	8
2.2	Übersicht etablierter Therapien bei der Koronaren Herzkrankheit.....	10
2.2.1	Konservative Behandlungsmethoden.....	11
2.2.2	Invasive Behandlungsmethoden – Offene Herzchirurgie.....	11
2.2.3	Minimalinvasive Behandlungsmethoden.....	12
2.3	Stand der Stenttechnologie.....	14
2.3.1	Permanente Metallstents.....	14
2.3.2	Drug-Eluting-Stents.....	16
2.3.3	Korrodiertbare temporäre Metallstents.....	18
2.3.4	Bioabsorbierbare Polymerstents.....	21
2.3.5	Stent-Delivery-Systeme.....	26
2.3.6	Anforderungen an bioabsorbierbare Polymerstents und Stent-Delivery-Systeme.....	27
3	Werkstoffkundliche und technologische Grundlagen bei der Fertigung bioabsorbierbarer Polymerstents.....	29
3.1	Biodegradierbare Polymere als Stentwerkstoff.....	29
3.1.1	Poly(L-lactid).....	30
3.1.2	Poly(4-hydroxybuttersäure).....	30
3.1.3	Blend aus Poly(L-lactid) und Poly(4-hydroxybuttersäure).....	31
3.2	Halbzeuge für die Fertigung bioabsorbierbarer Polymerstents.....	31
3.2.1	Halbzeugstellung mittels Tauchverfahren.....	31
3.2.2	Halbzeugherstellung mittels Extrusion.....	33
3.2.3	Vor- bzw. Nachteile beider Halbzeugherstellungsverfahren.....	34
3.3	Stentfertigung mittels Lasertechnologie.....	35
3.3.1	Stentfertigung mittels CO ₂ -Laser.....	35
3.3.2	Stentfertigung mittels Titan-Saphir-Laser.....	36
3.3.3	Von der Designidee zum fertigen Polymerstent.....	37
3.3.4	Vor- bzw. Nachteile beider Lasertechnologien hinsichtlich der Polymerstentfertigung.....	38
3.4	Mechanische Eigenschaften des Blends aus Poly(L-lactid) und Poly(4-hydroxybuttersäure).....	39
3.4.1	Analyse des Spannungs-Dehnungs-Verhaltens im Zugversuch.....	40
3.4.2	Werkstoffkennwerte für die Finite-Elemente-Analyse.....	44
4	Numerische und experimentelle Vorgehensweise bei der Entwicklung bioabsorbierbarer Polymerstents am Beispiel des CORMERIC.....	46
4.1	Methodischer Ansatz zur Beurteilung des Stentdesigns und der Stentkonstruktion.....	46
4.1.1	Grundgedanke der Finite-Elemente-Methode.....	47
4.1.2	Ausgewählte Anwendungsbeispiele der Finite-Elemente-Analyse.....	47

4.2	Vorgehensweise zur Erstellung des Berechnungsmodell des CORMERIC mit dem Design D16 und der Stentkonstruktion C5M11	50
4.2.1	Werkstoffgesetz und Werkstoffkennwerte des Polymerblends	50
4.2.2	Modellgeometrie und Diskretisierung des Polymerstents.....	51
4.2.3	Randbedingungen für das Stentmodell	53
4.2.4	Lastfälle für die Finite-Elemente-Analyse	55
4.3	Auswertung der Finite-Elemente-Analyse.....	57
4.3.1	Ermittlung mechanischer Stentkennwerte bei der Finite-Elemente-Analyse.....	57
4.3.2	Ermittlung des Verformungsverhaltens unter radialem Außendruck.....	60
4.3.3	Ermittlung der Vergleichsspannung und der Vergleichsdehnung	62
4.4	Beurteilung der Stentkonstruktion im Experiment	65
4.4.1	Experimentelle Überprüfung des Expansionsverhaltens.....	65
4.4.2	Experimentelle Überprüfung des Verformungsverhaltens unter radialem Außendruck.....	67
4.4.3	Bewertung der ermittelten mechanischen Stentkennwerte	67
5	Variantenuntersuchungen und Parameterstudien als Grundlage für die Entwicklung bioabsorbierbarer koronarer Polymerstents	69
5.1	Einflussgrößen auf die mechanischen Stenteigenschaften.....	69
5.2	Experimentelle Untersuchung des Werkstoffeinflusses auf die mechanischen Stenteigenschaften.....	70
5.2.1	Einfluss des Blends Poly(L-lactid) und Poly(4-hydroxybuttersäure) auf die mechanischen Stenteigenschaften.....	71
5.2.2	Einfluss der Halbzeugherstellung auf die mechanischen Stenteigenschaften	73
5.2.3	Einfluss der Laserschneidtechnologie auf das Molekulargewicht des Polymerblends und auf die mechanischen Stenteigenschaften.....	74
5.2.4	Veränderung des Molekulargewichtes infolge des Degradationsverhaltens unter statischer und dynamischer Last	76
5.2.5	Einfluss der Sterilisationsverfahren auf das Molekulargewicht des Polymerblends und die mechanischen Stenteigenschaften.....	78
5.3	Variantenuntersuchungen zur Optimierung des Stentprofils mittels Finite-Elemente-Analyse und Experiment	84
5.3.1	Einfluss des Expansionsverhältnisses unter Berücksichtigung des Halbzeugaußendurchmessers auf die mechanischen Stenteigenschaften	84
5.3.2	Einfluss des Expansionsverhältnisses unter Berücksichtigung des Expansionsdurchmessers auf die mechanischen Stenteigenschaften	88
5.3.3	Einfluss der Halbzeugwandstärke auf die mechanischen Stentkennwerte.....	92
6	Entwicklung einer koronaren Polymerstent – Prototypenreihe	97
6.1	Entwicklung von Stentdesigns für bioabsorbierbare Polymerstents unter Berücksichtigung der Laserschneidtechnologie.....	97
6.1.1	Möglichkeiten zur Designgestaltung unter Berücksichtigung der Schneidtechnologie mittels CO ₂ - bzw. Ti:Sa-Laser.....	98
6.1.2	Stentdesigns für koronare Polymerstents.....	100
6.2	Finite-Elemente-Analyse der entwickelten Stentkonstruktionen für koronare Polymerstents	107
6.2.1	Berechnung der mechanischen Stentkennwerte mittels FEA	107
6.2.2	Berechnung des Verformungsverhaltens unter radialer Last mittels FEA.....	109
6.2.3	Berechnung der Vergleichsspannung und plastische Vergleichsdehnung mittels FEA	109
6.3	Experimentelle Untersuchung an ausgewählten Stentkonstruktionen für koronare Polymerstents	110
6.3.1	Experimentelle Untersuchung eines Stentdesigns mit zirkulärem Zick-Zack-Verlauf der Struts und durchgängigem Steg.....	111

6.3.2	<i>Experimentelle Untersuchung eines Stentdesigns mit zirkulärem Z-Verlauf der Struts und durchgängigem Steg</i>	112
6.3.3	<i>Experimentelle Untersuchung eines Stentdesigns mit zirkulärem Z-Verlauf der Struts und unterbrochenen Stegen</i>	113
6.3.4	<i>Bewertung der untersuchten Stentkonstruktionen</i>	115
7	Erste tierexperimentelle Erprobung bioabsorbierbarer koronarer Polymerstents	116
7.1	Aufbau eines Stent-Delivery-Systems für bioabsorbierbare koronare Polymerstents	116
7.1.1	<i>Ermittlung der Stent-Abzugskraft beim Stent-Delivery-System</i>	117
7.1.2	<i>Überprüfung der Trackability des Stentsystems</i>	118
7.2	Untersuchung der Implantierbarkeit des Stentsystems im Tier	119
7.2.1	<i>Implantation des Stentsystems</i>	119
7.2.2	<i>Fazit zum implantierten Stentsystem</i>	120
8	Zusammenfassung und Ausblick	122
	Literaturverzeichnis	I
	Abbildungsverzeichnis	XI
	Tabellenverzeichnis	XIV
	Eidesstattliche Erklärung	XV
	Danksagung	XVI
	Thesen zur Dissertation	

1 Einleitung

Laut Statistischem Bundesamt (Destatis) sind 2007 allein in Deutschland 43 % der Todesfälle auf Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems zurückzuführen [4]. Das Herz wird von vielen Herzkranzgefäßen, den Koronararterien umgeben und mit etwa einem Liter Blut pro Minute versorgt. Die Koronararterien können sich im Laufe des Lebens sklerotisch verändern, wodurch sich die Gefäße verengen. Kommt es zur Verengung eines Gefäßes, der Stenose, so gelangt weniger Blut in den zu versorgenden Abschnitt des Herzens. Ein kompletter Verschluss eines Gefäßes führt zum Herzinfarkt. Gelingt es nicht, innerhalb weniger Stunden den betroffenen Abschnitt des Herzmuskels erneut mit Blut zu versorgen, so kommt es zur irreversiblen Schädigung.

Neben der medikamentösen Therapie und den Bypass-Operationen findet die Perkutane transluminale koronare Angioplastie (PTCA) bei der koronaren Herzkrankheit zunehmend Anwendung. Bei der PTCA wird ein Ballonkatheter über die linke Beinarterie in die Leistenbeuge eingeführt und bis zum betroffenen Abschnitt am Herzen geführt, wo der Ballon dilatiert wird. Die Gefäßverengungen werden so aufgesprengt und die Blutversorgung wieder hergestellt. Bei dieser Methode kommt es jedoch bei 30 – 50 % zum Wiederverschluss des behandelten Gefäßes, der Restenose [60, 155, 160].

Aus diesem Grund wurden Stents, kleine Metallstützen, entwickelt, die das Gefäß offen halten. Der Stent wird dabei im Gefäß mittels eines Stent-Delivery-Systems in ballon- oder selbstexpandierender Form implantiert. Allein in Deutschland werden etwa 220 000 Stents pro Jahr implantiert. Die Wiederverschlussrate konnte um etwa 20 % reduziert werden [8, 35, 60, 155, 160]. Zusätzlich tritt jedoch in 10 – 30 % der Fälle ein Wiederverschluss im Stent, die In-Stent-Restenose, auf [66, 81, 113, 182].

Sowohl bei der PTCA, als auch bei der Stentimplantation wird die Gefäßwand verletzt. Dies führt zur Proliferation glatter Muskelzellen in der Gefäßwand ausgelöst durch eine Kette von immunologischer und biochemischer Reaktionen. Diese Zellen wachsen in das Gefäßlumen, auch durch die Stentstruts hindurch. Eine lokale medikamentöse Behandlung wird erforderlich, die die Proliferation der glatten Muskelzellen in den Stent hinein behindert und so der Restenosebildung vorbeugt und gleichzeitig das Wachstum der Endothelzellen innerhalb des Stentlumens zulässt. Dies schränkt den Einsatz vieler Wirkstoffe ein, die eine unspezifisch hemmende Wirkung auf alle Zelltypen in der Gefäßwand haben und folglich auch das essentielle Wachstum der Endothelzellen zur Gefäßregeneration nach Stentimplantation verhindern würden.

Drug-Eluting-Stents (DES) wurden entwickelt und finden seit den neunziger Jahren bei koronaren Herzerkrankungen Anwendung. DES sind mit Polymeren beschichtete Metallstents, wobei die Polymere einen Wirkstoff enthalten. Der Vorteil liegt in der lokalen Wirkstofffreigabe an die Gefäßwand, wodurch das Wachstum der glatten Muskelzellen gehemmt und die Besiedlung mit Endothelzellen unterstützt wird [117, 149, 182]. In einer Reihe von Patientenstudien konnte eine Reduzierung der In-Stent-Restenose auf unter 10 % gezeigt werden [155, 160]. Nachteil der DES liegt in dem Auftreten von Komplikationen in Form von Spätthrombosen. Auf diesem Gebiet arbeiten weltweit akademische und industrielle Forschergruppen an neuen Konzepten, die die Suche nach geeigneten Wirkstoffen sowie die Untersuchung ihrer Wirksamkeit in experimentellen Studien beinhalten.

Der lebenslange Verbleib des Metallstents in Form eines Fremdkörpers ist ein entscheidender Nachteil dieser Therapie, da die Notwendigkeit nach einigen Wochen bis Monaten nicht mehr besteht. Metallstents induzieren die Einengung des Gefäßlumens und stellen ein Hindernis für einen späteren herzchirurgischen Eingriff dar [106].

Dies führt zu der Überlegung eines temporären, resorbierbaren Stents, der die erforderliche Stützfunktion solange wie notwendig ausübt [36], die Restenoseprozesse unterdrückt und über die Zeit vom Körper abgebaut wird. Über die im Hinblick auf die Stützfunktion des Stents am besten geeignete Degradationszeit des Stents gibt es unterschiedliche Auffassungen. Zum einen wird ein Zeitraum von sechs Wochen [52] angegeben und zum anderen von sechs [136] bis zwölf Monaten [53], um eine sichere Endothelialisierung zu gewährleisten.

Zur Realisierung resorbierbarer Stents existieren zwei wesentliche Ansätze: der absorbierbare Metallstent [52, 53, 132, 133] sowie der bioabsorbierbare Polymerstent [126, 163, 171]. Auch diese Stents können mit wirkstoffbeladenen Polymeren beschichtet sein, die den Wirkstoff kontinuierlich über die Zeit an die Gefäßwand abgeben. Beide Systeme wurden im Rahmen klinischer Studien bereits im Patienten eingesetzt [52, 53, 127, 128, 156, 171, 172].

Die Firma BIOTRONIK, Deutschland forscht auf dem Gebiet der absorbierbaren Metallstents, kurz AMS, die aus einer Magnesiumlegierung bestehen. In Abhängigkeit der Magnesiumlegierung kann der Effekt auf die Vitalität und die Proliferation glatter Muskelzellen und Endothelzellen eingestellt werden [52, 80]. Erstmals wurden 2003 Magnesiumstents in die peripheren Blutgefäße und 2004 in Koronarien bei Patienten implantiert [52, 53]. Die Studien zeigen ein dauerhaft größeres Gefäßlumen im Vergleich zu Gefäßen mit konventionellen Stents. Der Vorteil der Magnesiumstents liegt nicht nur in der vollständigen Absorbierbarkeit, sondern auch in der Kompatibilität mit Bildgebungsverfahren

wie die Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT), die sich immer stärker zur diagnostischen Routinemethode entwickelt.

Der andere Lösungsansatz sieht die Verwendung bioabsorbierbarer Polymere als Stentwerkstoff vor. Auch hier wird davon ausgegangen, dass das absorbierbare Polymer und dessen Degradationsprodukte eine Gewebereaktion induzieren. Von dem ersten voll bioabsorbierbaren Stent wird bereits Ende der 80-er durch Stack et al. [163] berichtet, während 2000 die Arbeitsgruppe um Igaki und Tamai [171] über erste Ergebnisse ihrer Human-Studie mit selbstexpandierbaren PLLA-Stents berichtet. Erstmals wurde 2007 über klinische Ergebnisse in der ABSORB-Studie, einer Multicenterstudie, in der in Koronarien bioabsorbierbare Drug-Eluting Polymerstents beim Menschen implantiert wurden, berichtet [128, 175]. Beide Studien zeigen viel versprechende Ergebnisse.

Am Institut für Biomedizinische Technik der Universität Rostock hat sich die Stenttechnologie im Bereich der bioabsorbierbaren Polymerstents innerhalb der letzten zehn Jahre als ein wichtiger Forschungs- und Entwicklungsschwerpunkt etabliert [28-32, 67-71, 103, 144].

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit erstrecken sich die Untersuchungen auf den Blend aus Poly(L-lactid) und Poly(4-hydroxybuttersäure), die Entwicklung spezieller Designs für koronare Polymerstents und auf die Herstellung von Halbzeugen mit anschließender Stentfertigung unter Berücksichtigung verschiedener Laserschneidtechnologien. Grundlage der Prototypenentwicklung sind strukturmechanische Untersuchungen bzgl. des Stentdesigns unter Verwendung der Finite-Elemente-Analyse (FEA), mit der die Belastungssituationen der Stents im sowie durch das Gefäß berücksichtigt werden. Prototypen, die in den Untersuchungen die gewünschten mechanischen Stentkennwerte erreichen, werden gefertigt und im Experiment hinsichtlich des Verformungsverhaltens und der mechanischen Stentkennwerte untersucht. Die Ergebnisse der FEA und der Experimente werden vergleichend zur Validierung der FEA sowie zur Charakterisierung der mechanischen Stenteigenschaften hinsichtlich der klinischen Anwendung untersucht. Ebenfalls erfolgen erste Tierversuche am Schwein, um die Implantierbarkeit der koronaren Polymerstents zu überprüfen.

Offene Fragen ergeben sich dabei bei der Entwicklung optimierter Stentdesigns im Hinblick auf die strukturmechanischen Eigenschaften in Abhängigkeit von der Polymerkombination und deren Werkstoffeigenschaften, der Laserschneidtechnologie sowie des Degradationsverhaltens gefertigter Stents. Als technische Herausforderung muss dabei die Halbzeugherstellung unter Verwendung von Tauch- bzw. Extrusionsverfahren wegen des entscheidenden Einflusses auf das Verformungsverhalten des Stents eingeschätzt werden. Hierzu wird anhand von FEA und Experimenten zur Validierung der mechanischen Stenteigenschaften eine Entwurfsmethodik für Polymerstents entwickelt.

2 Grundlagen

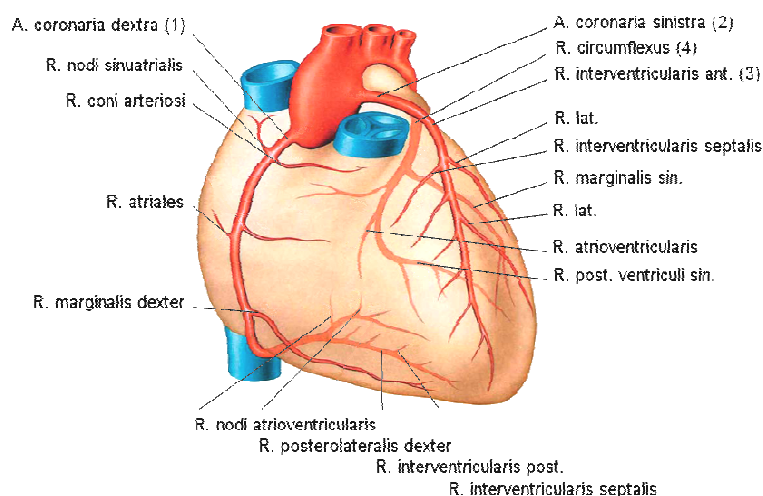
2.1 Grundlagen zur Anatomie, Biomechanik und Pathophysiologie des koronaren Gefäßsystems

Für die Entwicklung koronarer Polymerstents ist die Kenntnis der Anatomie und der Physiologie des Herzens von zentraler Bedeutung.

Die Versorgung des menschlichen Körpers mit Blut erfolgt durch das Herz-Kreislauf-System. Aus diesem Grund ist der Körper mit einem arteriellen bzw. venösen Transportsystem durchsetzt, in das die Kreislauforgansysteme eingebaut sind und das Herz als Pumpe fungiert. Durch die Pumpfunktion des Herzens wird der pulsierende Blutfluss im arteriellen Gefäßsystem als Hochdruckgebiet aufrechterhalten, während die Rückführung des Blutes zum Herzen durch das venöse Gefäßsystem erfolgt.

2.1.1 Anatomie des koronaren Gefäßsystems

Das koronare Gefäßsystem dient der Eigenversorgung des Herzmuskels, der aus zwei Hohlorganen besteht, die durch die Herzscheidewand, das Septum voneinander getrennt sind. Beide Herzhälften unterteilen sich in einen oberen, muskelschwächeren Vorhof, das Atrium und in eine untere, muskelstärkere Kammer, den Ventrikel. Die Vorhöfe sind durch Klappen von den Kammern und der Aorta bzw. der Pulmonalis getrennt. Die linke Herzhälfte versorgt über den großen Kreislauf den gesamten Körper und über die rechte Herzhälfte den Lungenkreislauf. Von der Aorta aus verteilen sich die Koronararterien über den Herzmuskel, wodurch die Versorgung der verschiedenen Gewebebereiche gewährleistet ist (Abb. 1).



Englische Benennung: (1) Right Coronary Artery (RCA), (2) Left Main (LM), (3) Left Anterior Descending Artery (LAD), (4) Left Circumflex Coronary Artery (LCX/CX)

Abb. 1: Darstellung des Herzens mit Koronararterien und Bezeichnung nach [189].

Der Aortenwurzel entstammen die zwei großen Koronararterien, die Arteria coronaria sinistra und dextra. Die A. coronaria sinistra wird in die drei Arterien:

- Hauptstamm (LM),
- Ramus interventricularis anterior (RIVA bzw. LAD) und
- Ramus circumflexus (CX bzw. LCX) unterteilt.

Der Hauptstamm ist etwa 1 cm lang und teilt sich in RIVA und CX auf, ersterer verläuft zur Herzspitze. Im Verlauf zur Herzspitze treten mehrere Abzweigungen, die das vordere interventrikuläre Septum versorgen, auf. Für die Koronarangiographie wird der RIVA in die Abschnitte: proximales Drittel, den Abzweig vom Hauptstamm bis zum ersten Septalast, mittleres Drittel, vom ersten Septalast bis zum Abgang des zweiten Diagonalastes und distales Drittel, ab Abgang des zweiten Diagonalastes unterteilt. Der CX verläuft posterior und wird in einen proximalen Abschnitt, den Abzweig bis Abgang R. marginalis sin. und distalen Abschnitt ab Abgang R. marginalis sin. aufgeteilt.

Die A. coronaria dextra (RCA) wird

- in proximales Drittel, vom Ostium bis zum Gefäßbogen,
- mittleres Drittel, vom ersten bis zum zweiten Gefäßbogen und
- distales Drittel, vom zweiten Gefäßbogen bis zur Teilung der A. coronaria dextra in Höhe der Crux cordis, unterteilt.

2.1.2 Anatomie und biomechanische Eigenschaften der Koronararterien

Arterien besitzen einen charakteristischen dreischichtigen Wandaufbau, werden jedoch nach ihrer Funktion in Arterien des muskulären bzw. elastischen Typs (Abb. 2) unterschieden.

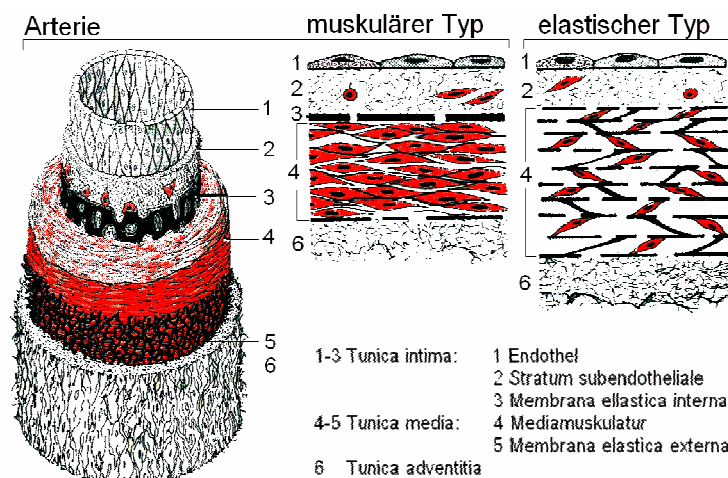


Abb. 2: Aufbau einer Arterie nach [72].

Die große Mehrheit der Arterien bilden die kleinen peripheren Arterien des muskulären Typs, mit Durchmessern von 0,1 mm bis etwa 10 mm. Die Gefäßwand besteht hauptsächlich aus

glatten Muskelzellen, sodass sich die Arterien reversibel kontrahieren können und so der Durchfluss reduziert bzw. verstärkt werden kann. Arterien des elastischen Typs sind großlumiger, liegen herznäher und sind Träger der Windkesselfunktion. Während der Systole wird der Windkessel elastisch gedehnt und während der Diastole wirkt der Windkessel aufgrund seiner elastischen Rückstellkräfte wie ein „Komplementärherz“ und hält so die Blutströmung in den Gefäßen aufrecht.

Die Arterienwand besteht aus folgenden drei Schichten:

- Tunica intima,
- Tunica media und
- Tunica adventitia [72].

Die Tunica intima, kurz Intima bildet die Innenauskleidung der Arterien und besteht aus weiteren drei Schichten: Endothelschlauch aus längs orientierten Endotheliocyten, Stratum subendotheliale und Membrana elastica interna. Das Stratum subendotheliale besteht aus subendothelialelem Bindegewebe mit einer aus kollagenen und elastischen Fasern bestehenden Textur. Die Dreischichtung der Intima ist am klarsten bei den Arterien des muskulären Typs ausgeprägt. Umgeben wird die Intima von der Elastica interna, einer aus einem etwa 3 µm dicken Flechtwerk elastischer Fasern mit zahlreichen Maschenlücken. In histologischen Querschnitten erscheint die Elastica interna durch die muskuläre Arterie als gewelltes Band. In der Intima sind Stofftransporte in beide Richtungen zu beobachten. Beim Arterioskleroseprozess kommt der Intima große pathologische Bedeutung zu.

Die Tunica media, kurz Media ist die stärkste der drei Schichten. Die Media besteht aus glattem Muskelgewebe sowie aus elastischen Membranen. In den Arterien vom muskulären Typ bildet die Mediamuskulatur eine geschlossene Schicht von 4-40 Lagen, lediglich an der Grenze zur Tunica adventitia ist eine schwach ausgebildete Membrana elastica externa. Bei den Arterien des elastischen Typs ist die elastische Fasertextur stärker ausgeprägt und bildet mit 40 – 60 konzentrisch angeordneten Membranen eine etwa 0,5 mm dicke Media.

Die Tunica adventitia besteht aus kollagenen und elastischen Fasernetzen, die das Blutgefäß in seine Umgebung einbaut. Die Adventitia ist in Abhängigkeit vom Ort unterschiedlich kräftig.

Die **mechanischen Eigenschaften arterieller Gefäße** sind durch die mechanischen Eigenschaften sowie von der Anordnung des Elastins und Kollagens abhängig. Aufgrund der Anordnung nimmt bei geringen Lasten das Elastin diese auf, während bei zunehmender Last sich das Kollagen in Richtung der Hauptspannungen ausrichtet und die Last trägt. Der um drei Größenordnungen höhere Elastizitätsmodul (E-Modul) des Kollagens (Tab. 1) führt deshalb bei zunehmender Last zur Erhöhung der Steifigkeit des Gewebes [138].

Arterien erfahren ständige Lastwechsel durch den Herzschlag, und den daraus resultierenden Aortenpuls, so dass neben den elastischen Eigenschaften ebenfalls viskoelastische Eigenschaften der Gefäße von Bedeutung sind. Mit jedem Herzschlag wird die Arterie radial und longitudinal belastet. Dabei ist die Dehnbarkeit einer Arterie durch das Verhältnis der Durchmesseränderung während der Systole und Diastole definiert. Allgemein sinkt die Dehnbarkeit einer Arterie mit zunehmender Entfernung vom Herz.

	Literatur	E-Modul [MPa]	Zugfestigkeit [MPa]	Reißdehnung [%]
Elastin	[33]	0,3 bei einer Dehnung von 40 %	-	130
	[21]	3-6	3,6-44	-
Kollagen	[16]	1 000	-	3-4
	[21]	1 000-29 000	50 – 5 000	-

Tab. 1: Mechanische Eigenschaften von Elastin und Kollagen.

Eine Vielzahl von experimentellen Methoden wurde entwickelt, um die elastischen Eigenschaften der Arterien unter statischer bzw. quasistatischer Belastung zu untersuchen. So wurden aus Arterien isolierte Streifen oder Ringe entnommen, um mit uniaxialen Zugversuchen die Spannungs-Dehnungs-Beziehungen zu untersuchen [9, 174]. Die einfache Durchführung des Zugversuches an isolierten Streifen wurde wegen der komplizierten Beschreibung von zylindrischen Eigenschaften auf Zugstreifen nicht häufig durchgeführt. Um dies zu umgehen wurden Zugversuche an langen Gefäßsegmenten durchgeführt. Wegen der nichtlinearen Spannungs-Dehnungs-Beziehung von Arterien beschrieb Bergel [18] 1961 den E-Modul als inkrementellen E-Modul E_{inc} unter der Annahme der Inkompressibilität, der Homogenität sowie der Isotropie wie folgt:

$$E_{inc} = \frac{\Delta P R_a R_i^2 2(1 - \mu^2)}{\Delta R_a (R_a^2 - R_i^2)} \quad (1).$$

Dabei sind R_i und R_a als Innen- bzw. Außenradius, ΔR_a als Änderung des Außenradius durch die inkrementelle Änderung des Drucks ΔP definiert. Die Querkontraktionszahl μ besitzt den Wert 0,5 für einen inkompressiblen Werkstoff bei kleinen Dehnungen. Peterson et al. [131] hingegen beschreiben den E-Modul E_p in Abhängigkeit der Druck-Dehnungs-Beziehung ohne Berücksichtigung der Arterienwandstärke und der Arteriensegmentlänge:

$$E_p = \frac{\Delta P R_a}{\Delta R_a} \quad (2).$$

Um nun die elastische Nachgiebigkeit von Arterien in Bezug auf den resultierenden Blutdruck zu beschreiben, wird die Compliance als die Volumenänderung ΔV pro Druckänderung ΔP definiert ($\Delta V / \Delta P$) [11, 23, 79]. Mit steigendem Volumen und Druck steigt die Compliance. Bei

Annahme einer konstanten Arterienlänge kann die Compliance auf den Arterienradius D bezogen werden:

$$C = \frac{\Delta D}{D \Delta P} \quad (3).$$

In Tab. 2 wird eine Übersicht radialer Compliancewerte von humanen Koronararterien gegeben, die experimentell bestimmt wurden.

D [mm]	ΔD [mm]	Δp [mmHg]	Dehnung $\Delta D/D$ [%]	Compliance $\Delta D/(D \cdot \Delta p)$ [% / 100 mmHg]	Ort	Literatur
3,8	0,2	46	5,3	11,4	Koronararterie	Nakatani et al. [121]
3,7	0,3	60	8,1	13,5	Koronararterie	Alfonso et al. [7]
3,72 ± 0,44	0,22	51 ± 11	5,9 ± 2,0	8,3	LM	Shimazu et al. [159]
2,90 ± 0,49	0,13		4,5 ± 1,2	6,3	LAD	
2,56 ± 0,38	0,13		4,9 ± 2,0	6,7	LCX	
4,52 ± 0,51	0,13 ± 0,12		2,88	8,9	Koronararterie	Numao et al. [123]
				3 – 4	Koronararterie	Conti et al. [38]

Tab. 2: Druck-Durchmesser-Werte und Compliance von Koronararterien bestimmt mittels intravaskularem Ultraschall.

Unter Berücksichtigung der dynamischen Belastung durch den Aortenpuls zeigen Arterien viskoelastische Eigenschaften mit einer Hysterese, einer Spannungsrelaxation und einem Kriechen [9, 10, 174, 192]. Die Hysterese zeigt sich in Spannungs-Dehnungs-Kurven, während die beiden letzteren Eigenschaften sich über die Zeit darstellen. Der Grad der Relaxation ist vom Spannungslevel sowie der Probenorientierung abhängig.

2.1.3 Die koronare Herzkrankheit

Die Koronare Herzkrankheit (KHK) ist noch immer die häufigste Todesursache in Deutschland und stellt die Hauptindikation zur invasiven kardiologischen Diagnostik und Therapie dar. Bei klinischer Betrachtung manifestiert sich die KHK u. a. in folgende Erkrankungen: Angina pectoris, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen sowie plötzlich auftretender Herztod. In den meisten Fällen liegt aus pathoanatomischer Sicht eine stenosierte Koronarsklerose der großen epikardialen Gefäße zugrunde. Bei pathophysiologischer Betrachtung liegt ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und -versorgung des abhängigen Teils des Herzens vor [94].

Die **Koronarstenose** ist die lokale, prozentuale Lumenreduktion (Durchmesserreduktion) einer Koronararterie [94]. Bei arteriosklerotischen Arterien treten zusätzlich in der Wandschicht Lipide, fibröses Gewebe sowie Kalkablagerungen auf. Im Vergleich zu gesunden Arterien erhöht sich die Steifigkeit der Arterienabschnitte, was zu einer Einschränkung in der Funktion führt. Die American Heart Society unterscheidet folgende

Stenosegrade: $\leq 25\%$ diffuse, nicht stenosierte Koronararteriosklerose, $25 - 50\%$ geringgradige Stenose, $50 - 75\%$ mittelgradige Stenose, $75 - 90\%$, $> 90\%$ höhergradige Stenose und 100% kompletter Verschluss.

Trotz intensiver Forschung zum Entstehungsmechanismus von Stenosen ist dieser noch nicht vollständig erklärbar. Verschiedene Theorien: Response-to-injury-Hypothese, Lipidinfiltrationstheorie, Thrombosetheorie, Infektionstheorie sowie die Theorie als Erbkrankheit werden vertreten [106].

Restenosen sind die häufigsten Komplikationen nach einem interventionellen Eingriff zur Lumenerweiterung an den Herzkranzgefäßen. Restenosen treten nach einer Perkutanen Transluminalen Koronaren Angioplastie, der PTCA bei etwa 40% , nach einer Atherektomie bei etwa 30% und nach einer Stentimplantation bei etwa 20% der Patienten auf [66, 81, 112, 113, 182]. Die Entwicklung der Restenose ist als Wundheilungsreaktion zu verstehen und durchläuft drei Phasen (Tab. 3):

- Inflammation,
- Granulation und
- Remodeling.

Phase	Zeitraum	Vorgänge
Inflammation	< 5 Tage	Verletzung, Denudation
Granulation	5-10 Tage	Migration und Proliferation der glatten Muskelzellen Matrixproduktion Beginn der Reendothelialisierung
Remodeling	10-120 Tage	Abschluss der Reendothelialisierung Reduktion der Restenose

Tab. 3: Phasen der Restenoseentwicklung [62, 106].

Ursachen für Restenosen sind:

- elastische Rückstellkräfte der Arterie, die das gedehnte Lumen wieder verkleinern,
- Narben in der Adventitia, die zur allmählichen Lumeneinengung führen sowie
- die Proliferation der glatten Muskelzellen [54].

Die **In-Stent-Restenose, ISR** ist durch die Proliferation und Migration glatter Muskelzellen des Gefäßes sowie die Produktion von extrazellulärer Matrix zur luminalen Seite des Stents bedingt (Abb. 3). Während der Stentexpansion wird in der ersten Phase das Endothel der Gefäßwand verletzt, was zur Anlagerung von Thrombozyten führt [14]. Weiterhin kommt es zur Einwanderung segmentkerniger Granulozyten und anderer Entzündungszellen unter Freisetzung von Wachstumsfaktoren [98, 116, 122, 164]. Die Wachstumsfaktoren induzieren in einer zweiten Phase die Proliferation und Migration der glatten Muskelzellen, wobei der Grad der Proliferation und Migration von der Entzündungsreaktion abhängt [122, 151].

Abschließend in der dritten Phase erfolgt die Reendothelialisierung, wodurch eine Barriere gegen neue Thrombenbildung entsteht [93, 106, 151].

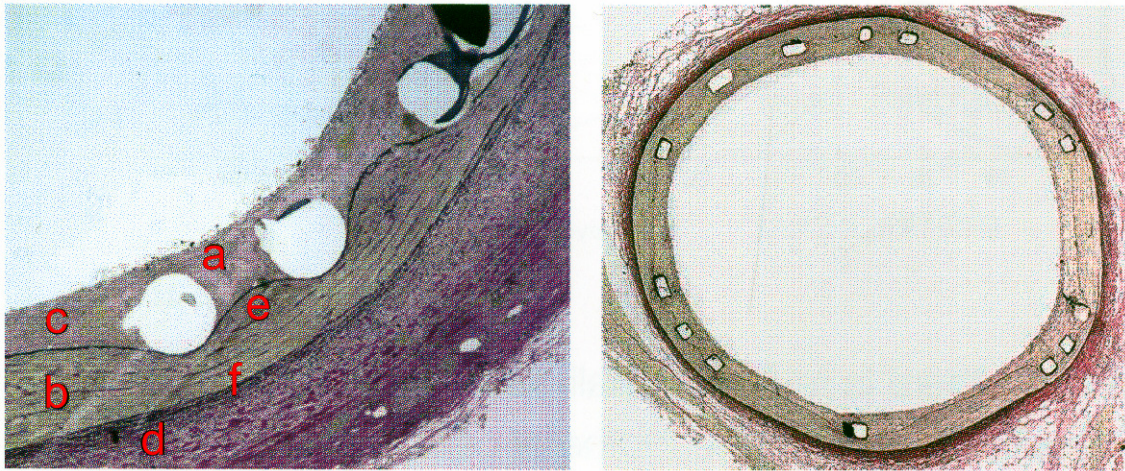


Abb. 3: Arterienreaktion nach Stentimplantation [2]. Endothel (a), Media (b), Neointima (c), Adventitia (d), Interne elastische Schicht (e), externe elastische Schicht (f).

2.2 Übersicht etablierter Therapien bei der Koronaren Herzkrankheit

Bei der Therapiewahl der KHK kann nach systemischen, invasiven sowie minimalinvasiven Behandlungsmethoden unterschieden werden. Zu den invasiven Verfahren zählt vor allem die Bypass-Operation, während zu den minimalinvasiven Verfahren die PTCA mit bzw. ohne Stentimplantation gehören, wobei die Bedeutung der Stenttechnologie in den letzten Jahren deutlich gestiegen ist (Abb. 4).

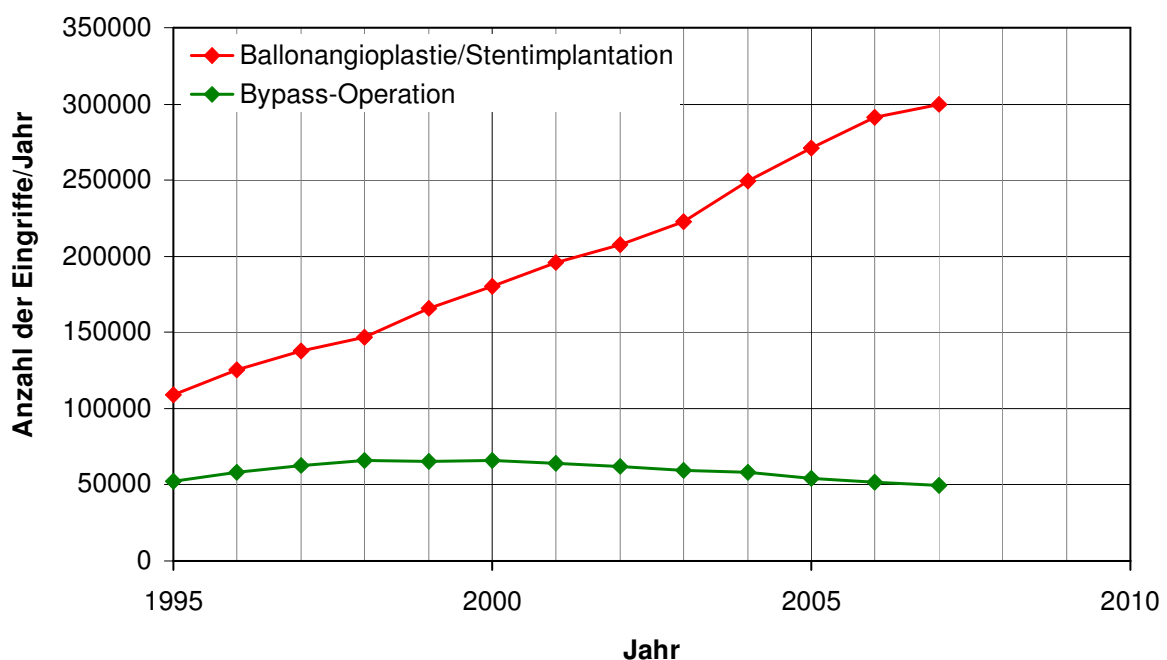


Abb. 4: Vergleich der Anzahl von Ballonangioplastien/Stentimplantationen zu Bypass-Operationen pro Jahr in Deutschland nach [27].

2.2.1 Konservative Behandlungsmethoden

Im Anfangsstadium können Stenosen medikamentös sowie durch die Umstellung der Lebensweise behandelt werden. Die **medikamentöse Therapie** hat die Ziele, das Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und –verbrauch durch hämodynamisch wirksame Substanzen wie Nitrovasodilatoren, β -Rezeptorblocker, Kalziumantagonisten zu korrigieren sowie die Entstehung eines okkludierenden Thrombus im Bereich der arteriosklerotischen Plaques zu verhindern. Die Prävention der Thrombusbildung wird in der Langzeittherapie durch Thrombozytenaggregationshemmer wie Azetylsalizylsäure, Ticlopedin oder Clopidogrel bei stabiler Angina pectoris bewirkt [86, 88, 170]. Weiterhin kann eine Thrombozytenaggregation durch die Verabreichung von Antikörpern gegen die Thrombozytenrezeptoren gehemmt werden. Die Prävention einer Plaqueprogression sowie einer Ruptur kann durch die Beeinflussung des Lipidstoffwechsels mittels CSE-Hemmern, den Statinen erfolgen.

2.2.2 Invasive Behandlungsmethoden – Offene Herzchirurgie

Der Schwerpunkt der invasiven Diagnostik bei vorliegender KHK ist die Beurteilung des Grades und der Morphologie von Koronarstenosen, durch die das Sauerstoffangebot reduziert wird. Die Entscheidung der Therapieform hängt dabei von der Anzahl der stenosierten Gefäße, der Lokalisierung der Stenosen sowie der Anamnese des Patienten ab. In den achtziger Jahren stellte die **Bypass-Operation** neben der medikamentösen Therapie die Standardtherapie bei fortgeschrittener KHK dar. Bei diesem Eingriff werden verengte oder verstopfte Koronararterien durch eine Überleitung aus Venensegmenten der Unter- bzw. Oberschenkel überbrückt (Abb. 5). Die aortokoronare Bypass-Operation wird am stillstehenden Herzen nach Abklemmen der Aorta, Kanülierung der oberen und unteren Hohlvene sowie unter Ausschaltung der Wärmeregulation durch Wirkstoffgabe (24 – 32 °C) durchgeführt. Dabei werden Venenbrücken zwischen der Aorta ascendens und einem distal der Stenose gelegenen Koronararterienabschnitt implantiert [54, 94].

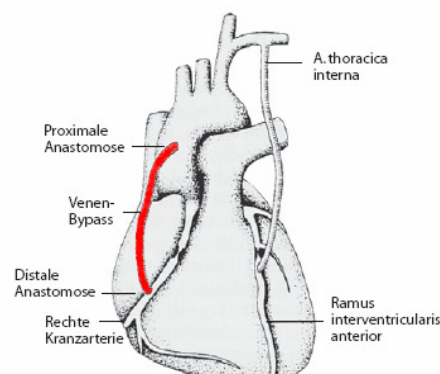


Abb. 5: Aortokoronarer Venen-Bypass zur rechten Herzkranzarterie nach [54].

2.2.3 Minimalinvasive Behandlungsmethoden

Die **Perkutane transluminale koronare Angioplastie PTCA** ist nach dem peripheren Verfahren von Charles Dotter aus den 60-er Jahren zur koronaren Anwendung von A. Grüntzig modifiziert und 1977 eingeführt worden. Die Methode dient der Erweiterung arteriosklerotisch verengter Koronararterien mittels eines Ballonkatheters. Über die Arteria femoralis, der Arteria Brachialis oder auch Arteria Radialis [107] wird unter Röntgenkontrolle ein Führungsdraht/-katheter in die linke oder rechte Koronararterie eingebracht und die Stenose mit einem Kontrastmittel dargestellt. Über den Führungskatheter und das Röntgenbild wird der Ballonkatheter im Bereich der Stenose platziert und mit Drücken von 6 – 24 bar dilatiert, wodurch die arteriosklerotischen Plaques komprimiert und das Lumen erweitert werden. Ziel dieses Eingriffs ist die Gewährleistung des freien, ungestörten Blutflusses. Bei Kontrolle unter Röntgensicht wird bei ausbleibendem Erfolg die Dilatationsprozedur wiederholt. Während dieses Eingriffs erhält der Patient blutgerinnungshemmende Medikamente wie Heparin. Bei einer erfolgreichen PTCA wird der Plaque aufgebrochen und die Partikel radial in die Gefäßwand gepresst, wobei die Media und Adventitia gedehnt werden und lokale Aneurysmen [140, 141] auftreten. Die PTCA wird heutzutage bei koronaren interventionellen Eingriffen häufiger genutzt als die Bypass-Operation [54, 189].

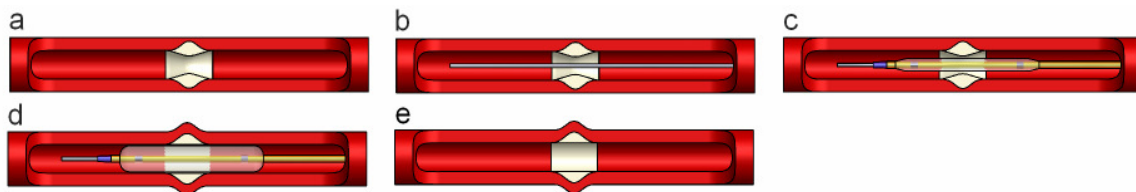


Abb. 6: Schematische Darstellung einer PTCA. Koronararterie mit arteriosklerotischem Plaque (a), Führungsdraht (b), gefaltetem Ballonkatheter (c), dilatiertem Ballonkatheter (d) und komprimiertem Plaque (e).

Bei der **Rotationsatherektomie**, der **Laserangioplastie** oder der **Rotablation** werden im Gefäß kleine Teile von harten verkalkten Stenosen abgetragen. Bei der **Direktionalen koronaren Atherektomie DCA**, die von J. Simpson [83] entwickelt und als „Debulking-Verfahren“ 1988/89 in die interventionelle Therapie eingeführt wurde, wird das Plaquematerial aus der Koronararterie mittels des verwendeten Katheters entfernt und kann histologisch sowie immunhistochemisch untersucht werden. Der Atherektomiekatheter liegt im Größenbereich von 5 – 7 French und besteht aus einem Metallgehäuse, das semi-zirkumferentiell einen inflatableren Ballon beinhaltet sowie auf der kontralateralen Semi-zirkumferenz ein rotierendes Messer mit konischem Anschliff, das mit 2 000 Umdrehungen pro Minute angetrieben wird [114]. Ähnlich der DCA funktioniert die **Laserangioplastie** jedoch mittels Laserskapells. Bei der **Rotablation** wird das Plaquematerial mit einem kleinen, mit Diamantsplintern besetzten Fräskopf mittels differenzierten Schneidens abgetragen. Die

elastischen, unveränderten Gefäßsegmente können dem Fräskopf ausweichen. Die entstehenden Partikel sind kleiner als Erythrozyten und können deshalb über das Gefäßbett weggeschwemmt und abgebaut werden. Eine nachfolgende PTCA gilt als vorteilhaft [54].

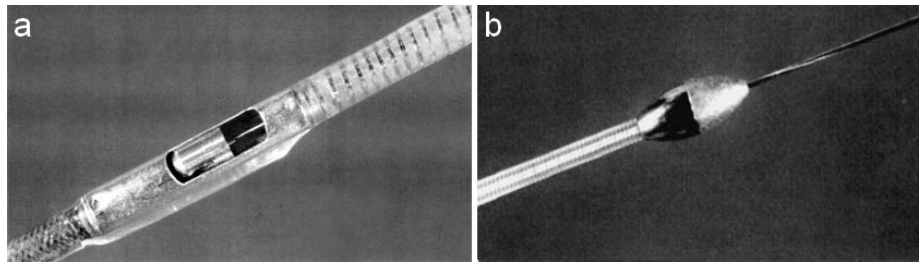


Abb. 7: Ablationsverfahren: Simpson-Atherektomie-Katheter (a), Rotatorbohrkopf mit Führungsdraht (b) [54].

Die **Brachytherapie** stellt ein weiteres minimalinvasives Verfahren zur Behandlung stenosierter Gefäße dar. Mit unterschiedlichen Strahlungsquellen wie β -Strahlern soll eine Intima-Hyperplasie vermieden und eine strukturelle Erweiterung des Gefäßes erreicht werden [63, 183]. Die Schwierigkeit liegt in der Strahlendosis. Insgesamt hat sich dieses Therapieverfahren wegen der schwer realisierbaren Strahlenschutzmaßnahmen im Katheterlabor nicht durchsetzen können.

Die erste **koronare Stentimplantation** erfolgte 1986 durch U. Sigwart mit dem Wallstent [154, 161, 189] und stellte eine neue Option zur Behandlung von koronaren Stenosen dar. Die Idee zur Verbesserung des Blutflusses bei arteriosklerotischen Gefäßen durch perkutan intravaskulär eingeführte Stützen erwähnt C. Dotter 1964 [47, 48]. Bei einer direkten Stentimplantation (Abb. 8) wird wie bei einer PTCA über die Arteria femoralis oder Arteria Brachialis unter Röntgenkontrolle ein Führungsdraht in die linke oder rechte Koronararterie eingebracht und die Stenose mit einem Kontrastmittel dargestellt. Über den Führungskatheter sowie mit Hilfe der Röntgenkontrolle wird das Stentsystem im Bereich der Stenose platziert und dilatiert, wodurch der Plaque komprimiert wird und der Stent in das Gefäß gedrückt wird. Bei komplizierten Stenosen wird in der Regel das Gefäß vordilatiert, der Plaque komprimiert und anschließend eine Stentimplantation durchgeführt (Abb. 8).

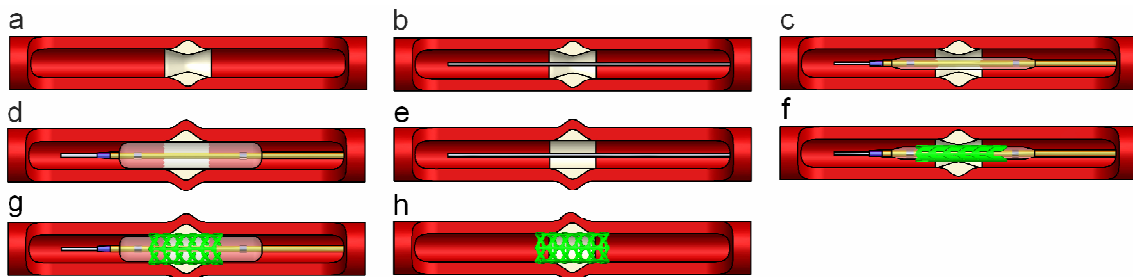


Abb. 8: Schematische Darstellung einer PTCA ohne (b – d) und mit anschließender Stentimplantation (e – h). Koronararterie mit arteriosklerotischem Plaque (a), Führungsdraht (b), gefaltetem Ballonkatheter (c), dilatiertem Ballonkatheter (d), komprimiertem Plaque und Führungsdraht (e), Stentsystem (f), dilatiertem Stentsystem (g) und komprimiertem Plaque durch gesetzten Stent (h).

2.3 Stand der Stenttechnologie

Jährlich werden etwa 220 000 Koronarstents allein in Deutschland implantiert. Die auftretende Hauptkomplikation ist dabei die In-Stent-Restenose (ISR), die zu einer Wiederverschlussrate von 10 – 30 % führt [2, 66, 81, 113, 182]. Verursacht wird die ISR durch eine Gefäßwandverletzung, wodurch eine lokale medikamentöse Therapie sinnvoll wird. Weltweit werden hierzu in verschiedenen Forschergruppen unterschiedliche Konzepte wie die Drug-Eluting-Stents (DES) auf Basis permanenter oder abbaubarer Stentgrundkörper untersucht [17, 39]. Weiterhin werden in zahlreichen randomisierten, klinischen Studien Stents hinsichtlich des Einflusses vom Stenttyp, der Beschichtung sowie der Wirkstoffinkorporation vergleichend untersucht. Die klinischen Studien BENESTENT [155] und STRESS [160] haben wesentlich zur Etablierung der Stents in der Kardiologie beigetragen. Seitdem wird die Stenttherapie immer weiter entwickelt und findet ein breiteres Anwendungsspektrum. Weiterentwicklungen erfolgen dabei hinsichtlich des Stentwerkstoffs, des Stentdesigns [91, 169], der Wirkstoffbeschichtung der Stents, aber auch bzgl. des Anwendungsortes und der begleitenden medikamentösen Therapie [154, 167].

Sowohl Bare Metal Stents als auch DES unter Verwendung von Metallgrundkörpern stellen einen Fremdkörper dar. Häufig entfällt die Notwendigkeit als Stützelement in der stenosierten Arterie nach einigen Wochen bis Monaten. Einen Lösungsansatz bieten Stents auf der Basis biodegradierbarer Metalle oder bioabsorbierbarer Polymere [55]. Diese Stents werden jedoch nur eine Einführung in die klinische Praxis finden, sofern die Resorbierbarkeit und bessere Langzeitergebnisse des Stents genügend Vorteile gegenüber den schlechteren mechanischen Eigenschaften im Vergleich zu nicht biodegradierbaren Bare Metal Stents/DES bieten.

2.3.1 Permanente Metallstents

Nachdem bei angewendeter PTCA bei einigen Gefäßen der Wiederverschluss als Komplikation auftrat, lag es nahe dilatierte Gefäße mit Gefäßstützen, den Bare Metal Stents offen zu halten (Abb. 9). Dotter et al. [46] und Cragg et al. [40] zeigten 1983 erste viel versprechende Ergebnisse mit Spiralfedern aus Chrom-Nickel-Stahl bzw. Nickel-Titan im Tierversuch. Zu ähnlichen Erkenntnissen gelangten ebenfalls Maass et al. [105] mit einem Stahl-Spiralstent während Wright et al. [191] einen selbstexpandierbaren Stahlstent verwendeten. Palmaz et al. [129] entwickelte 1985 die Stentimplantation mit einem ballonexpandierbaren Maschenstent, wobei er einen Stent aus gewickelten und in den Kreuzungspunkten gelöteten Stahldraht verwendete. Weiterentwicklungen in den Fertigungsverfahren führten zu verschiedenartigen Stentdesigns. So entwickelte R. Schatz

den ersten Röhrenstent, den er im Tierversuch untersuchte. Der erste koronare Stent, der sog. Wall-Stent wurde 1986 durch U. Sigwart implantiert [154, 161, 189].

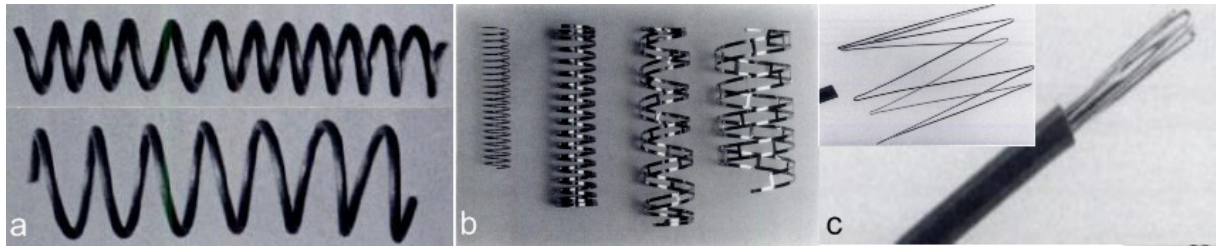


Abb. 9: Erste im Tier implantierte Metallstents: Nitinol-Spiralstent [46] (a), Spiralstents aus Stahl [105] (b), selbstexpandierender Stahlstent [191] (c).

Während im klinischen Alltag Stents je nach Implantationsort als Koronarstents bzw. periphere Stents unterschieden werden, ist die **Art der Applikation** bzw. die **Art der Entfaltung** ebenfalls ein Unterscheidungskriterium. In Abhängigkeit der Stententfaltung, ballonexpandierbar oder selbstexpandierend, ergeben sich unterschiedliche Anforderungen an das Stent-Delivery-System. Während für einen ballonexpandierbaren Stent ein Ballonkatheter für die Stentexpansion benötigt wird, wird bei einem selbstexpandierbaren Stent lediglich ein Katheter mit reponierbarer Schutzhülle verwendet. In der Regel muss bei selbstexpandierbaren Stents eine PTCA durchgeführt werden, da die Dilatationskräfte des Stents, um das Gefäßlumen entsprechend zu erweitern, nicht ausreichen.

Ballonexpandierbare Stents als Komplettsysteme werden in Monorail- oder RX-System unterschieden und sind für das Direktstenting geeignet. Für die erfolgreiche Stentimplantation bzw. –applikation sind die Stententfaltung und die Haltekraft auf dem Ballonkatheter als Resultat des Crimpprozesses entscheidend. Die Stents werden aus kerbunempfindlichen Werkstoffen mit einem geringen elastischen Anteil bei gleichzeitig hohem Plastifizierungsgrad gefertigt, da der Stent bei seiner Entfaltung plastisch verformt und verstreckt werden soll. Übliche Werkstoffe sind austenitischer Edelstahl 316L sowie Kobalt-Chrom-Legierungen.

Selbstexpandierbare Stents basieren auf Nickel-Titan- oder Kobalt-Legierungen, die einen Gedächtnis-Effekt (memory-effect) sowie superelastische Eigenschaften aufweisen. Wegen des superelastischen Verhaltens sind die Hauptapplikationen in oberflächennahen Arterien wie der A. Carotis oder in stark auf Biegung beanspruchten Arterien wie der A. Femoralis. Ballonexpandierbare Stents halten diesen Biegebeanspruchungen mit großen Verformungen aufgrund ihres elastisch-plastischen Spannungs-Dehnungs-Verhaltens nicht Stand, was zur erneuten Gefäßlumeneinschränkung führen kann.

Neben der Berücksichtigung klinischer Anwendungsgebiete werden Stents ebenfalls hinsichtlich ihres **Designs** und das daraus resultierenden **Fertigungsverfahrens** unterschieden.

Stents mit einer maschenartigen Struktur oder aus Mono- bzw. Multifilamenten werden aus gewalztem und gezogenem Draht gewickelt, verstrickt oder zu Ringsegmenten geformt, die anschließend miteinander verschweißt oder verlötet werden (Abb. 10). Der bekannteste Maschenstent ist wohl der Wall-Stent [161], der als einer der ersten Stents im Menschen implantiert wurde.

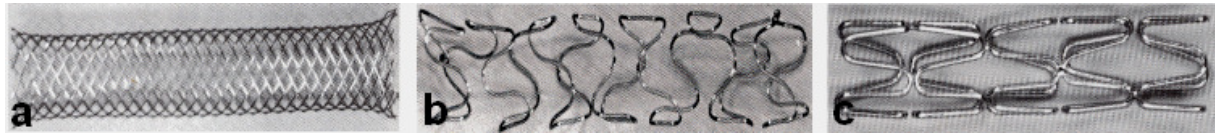


Abb. 10: Stents aus gezogenem oder gewalztem Draht. Maschen – Magic Wallstent, Schneider AG, heute Boston Scientific, USA (a), Monofilamente – Wiktor® i Stent, Medtronic (b), Multifilamente – AVE Micro II (c) [154].

Die Stentfertigung mittels Laserschneidtechnologie erfolgt unter numerisch kontrollierter (NC) Steuerung auf der Basis von Computer-Aided-Designs (CAD). Die gefertigten Stents werden je nach Konstruktionsprinzip in Stents mit Closed Cell bzw. Open Cell Design unterschieden. Während beim Closed Cell Design geschlossene Zellen regelmäßig durch Brücken verbunden sind, so sind beim Open Cell Design offene Zellen unregelmäßig durch Brücken verbunden. Zur ersten Gruppe gehören die modularen und modular-multizellularen Designs. Durch das Closed Cell Design wird ein hohes radiales Tragverhalten erreicht mit dem Nachteil einer zu hohen Biegesteifigkeit, die durch die sequentielle Unterbrechung der Brücken verringert wird. Bei dem Closed Cell Design wird die Biegesteifigkeit noch stärker reduziert (Abb. 11).



Abb. 11: Closed Cell Design – modular, Palmaz-Schatz, Cordis (a), Closed Cell Design – modular multizellulär, Tesum (b), Open Cell Design – multizellulär, Jostent SelfX (c) [154].

Seltener sind auf dem Markt Stents zu finden, die aus einer Metallfolie gefertigt sind. Das Design wird dabei in der Ebene gefertigt und anschließend wird die Metallfolie aufgewickelt und evtl. verschweißt oder verlötet.

2.3.2 Drug-Eluting-Stents

Eine Weiterentwicklung der permanenten Bare Metal Stents sind die Drug-Eluting-Stents (DES), die Wirkstoffe lokal im Stenosebereich des Gefäßes freisetzen und dort in den Zellzyklus eingreifen. Durch eine aktive Beschichtung werden biologische Interaktionen zwischen Stent und Gefäßwand gezielt hervorgerufen. Ziel ist es das Wachstum der glatten Muskelzellen zu hemmen und das der Endothelzellen zu fördern. Es werden Wirkstoffe aus

der Gruppe der „limus“-Familie [75, 184] wie Sirolimus, Zotarolimus, Everolimus, Biolimus A9, Tacrolimus und Pimecrolimus, aber auch der Taxole wie Paclitaxel [148, 184] verwendet.

Für die Wirkstoffinkorporation bei einem Bare Metal Stent, die diesen zu einem DES heraufstuft, gibt es folgende Ansätze:

- die Beschichtung des Stents mit einem wirkstoffbeladenen Polymer [147, 166],
- die chemische Ankopplung des Wirkstoffs durch Oberflächenaktivierung und -modifizierung [61]
- die Installation von Wirkstoffdepots in speziell geschaffenen Kavitäten des Stents [157] oder in porösen Stentoberflächen [19].

Verschiedene Forschergruppen untersuchen hinsichtlich ihrer Eignung als Beschichtung sowohl abbaubare Polymere mit synthetischem und natürlichem Ursprung als auch nicht abbaubare Polymere. Zu den abbaubaren Polymeren gehören Poly(L-lactide) [12, 102, 165], Polyhydroxybuttersäuren, Poly(ϵ -caprolactone), Polyorthoester [181], Fibrin [82], Hyaluronsäure [85], Chitosan [177] sowie Poly(L-lysin) [20], während Polyurethane [99], Silikone [84, 181], Polyorganophosphazene [43, 180] oder Polymethacrylate [170] zu den nicht abbaubaren Polymeren gehören. Interessante Ansätze bilden die Beschichtung mit dem antithrombogen wirkenden Heparin [85] und dem in Erythrozyten vorkommenden Phosphorylcholin [101].

Hinsichtlich der Wirkstofffreisetzung zeigt Abb. 12 eine schematische Übersicht nach Sousa et al. [162].

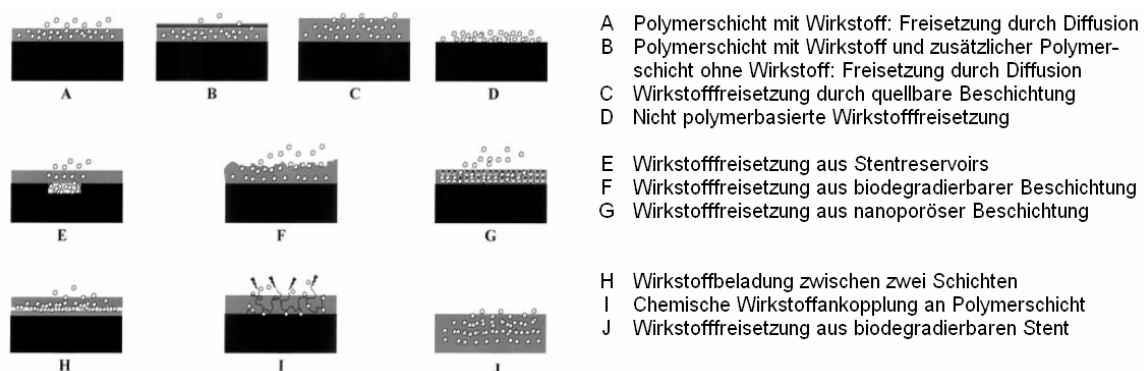


Abb. 12: Schematische Übersicht zur Möglichkeit der Wirkstoffinkorporation bei Drug-Eluting-Stents nach Sousa et al. [162].

Zu den ersten erfolgreich auf dem Markt befindlichen DES zählen der Cypher-Stent von Cordis, Johnson & Johnson, USA und der Taxus-Stent von Boston Scientific, USA [59]. Bei beiden Stents wird ein antiproliferativer Wirkstoff über eine Beschichtung mit nicht abbaubaren Polymeren inkorporiert.

Beim Cypher-Stent wird der Wirkstoff Sirolimus ($1,4 \mu\text{g}/\text{mm}^2$) in eine Schicht aus Polyethylen-co-vinylacetat (PEVA) und Poly(n-butylmethacrylat) (PBMA) inkorporiert

[37, 59]. Erstmal wird der Stent in der randomisierten doppelblinden RAVEL-Studie [118] mit Bare Metal Stents vergleichend untersucht. Es zeigt sich keine Restenose beim DES, während diese bei den Bare Metal Stents 27 % beträgt. Bei der nachfolgenden SIRIUS-Studie [119] lag die Restenose bei den DES bei 9 % und bei den Bare Metal Stents bei 36 %. Die Studien zeigten eine signifikante Verringerung der Restenoserate bei DES gegenüber Bare Metal Stents.

Beim Taxus-Stent wird der Wirkstoff Paclitaxel ($1,0 \mu\text{g}/\text{mm}^2$) in einer Schicht aus Poly(syteren-b-isobutylen-b-styren) (SIBS) eingebunden [59, 135]. In der klinischen Studie TAXUS III zeigten sich bis zwölf Monate keine Stentthrombosen, jedoch ein chronischer Spätverschluss und bei drei Patienten Restenosen [173].

In einer Meta-Analyse [148] mehrerer DES-Studien im Jahr 2007 zum Cypher-Stent und zum Taxus-Stent wird eine höhere Rate an Spätkomplikationen von DES im Vergleich zu Bare Metal Stents nachgewiesen, die auf Spätthrombosen (Abb. 13) zurückgeführt werden. Dies führt zu erhöhten Anstrengungen in der DES-Entwicklung, um das Auftreten von Restenosen auszuschließen, vor allem aber einer mangelnden Endothelialisierung des Stents und einer sich daraus ergebenden Gefahr von Spätthrombosen vorzubeugen.

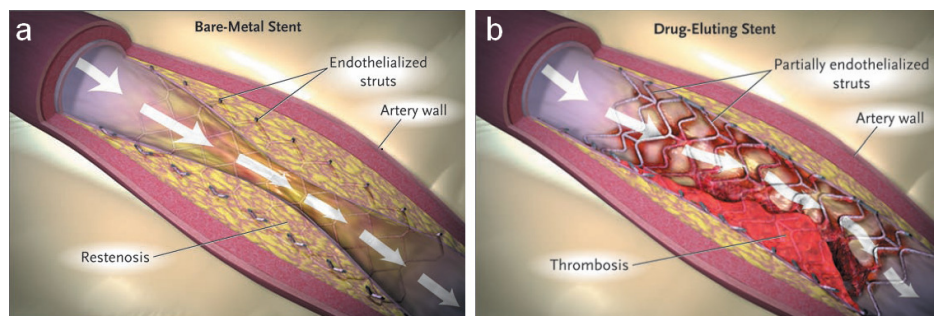


Abb. 13: Restenose bei Bare Metal Stents (a), Thrombose bei Drug-Eluting-Stents (b) [41].

2.3.3 Korrodierbare temporäre Metallstents

Auf der Basis der Beobachtungen bei Bare Metal Stents entwickelten Wissenschaftler die Idee eines temporären Stents zur Vermeidung von Dissektionen sowie Störungen der Gefäßbewegung. Ein permanenter Stent wie Bare Metal Stents und DES stellt einen Fremdkörper dar und erschwert bei vorliegender ISR eine erneute Stentimplantation. Das Ziel muss es sein einen temporären Stent mit mechanischen Stenteigenschaften, die vergleichbar mit Bare Metal Stents sind, zu entwickeln. Dies stößt auf grundsätzliche Schwierigkeiten wegen der mechanischen Eigenschaften der verwendeten Werkstoffe wie Eisen und Magnesium im Vergleich zu hochfesten Stahl-Legierungen 316 L und Kobalt-Chrom-Legierungen. Bisher zeigen temporäre Metallstents hohe lokale Korrosionsgeschwindigkeiten, die zu einer zeitlich vor der Endothelialisierung liegenden Frakturierung führen und somit das Risiko einer Thrombenbildung erhöhen.

Temporäre Metallstents werden auf der Basis von Eisen [133] und Magnesiumlegierungen [80] entwickelt. Der erste beim Menschen implantierte temporäre koronare Metallstent ist der Magnesiumstent, der 2004 in Deutschland im Rahmen der multizentrischen PROGRESS-AMS-Studie untersucht wurde [52, 53]. Für die Biokompatibilität der beiden Legierungen sind die Wirkung der freisetzenen Degradationsprodukte und deren Lösbarkeit im Blut entscheidend. Die lokale Toxizität wird mit der Konzentration der Degradationsprodukte im umgebenden Gewebe über die Zeit assoziiert. Die Gewebetoleranz für physiologisch vorkommende metallische Degradationsprodukte hängt dabei vom Wechsel der Gewebekonzentration, die durch Korrosion induziert wird, ab. Deshalb sind Metalle, die eine hohe Gewebekonzentration mit antiproliferativer Wirkung verursachen ideale Kandidaten für bioabsorbierbare Stents, da so ohne zusätzliche antiproliferative Wirkstoffe das Wachstum der glatten Muskelzellen gehemmt wird.

Peuster et al. [133] implantierten 2001 Eisenstents (Abb. 14) mit geschlitztem Design in New Zealand White Rabbits. Der zu 99,8 % aus Eisen bestehende Stent degradierte innerhalb von 6 - 18 Monaten. Es wurden weder thromboembolische Ereignisse, noch eine Neointimaproliferation sowie Inflammation beobachtet. Bei 29 Minipigs wurden weiterentwickelte Stents periph implantiert, wobei sich eine Neointimaproliferation wie bei 316L-Stahlstents zeigte [132]. Histopathologische Untersuchungen von Herz, Lunge, Milz, Leber und Nieren ergaben keine Hinweise auf Eisenüberladung oder -toxizität. Es zeigten sich ebenfalls keine lokalen Reaktionen auf den Eisenstent.



Abb. 14: Korrodierbarer, peripherer Eisenstent, Design Saxx Stent (CR Bard, Tempe, AZ, USA) [132].

Als alternatives Metall zu Eisen wurde Magnesium von Heublein et al. [80] vorgeschlagen. Magnesium ist nicht röntgendetektierbar sowie nicht CT oder MRT sichtbar, so dass keine Artefakte verursacht werden. Deswegen sollte der Stent mit Röntgenmarkern versehen werden, um bei der späteren Röntgenkontrolle die Lokalisation des Stents zu ermöglichen.

Hinsichtlich der Biokompatibilität wurden unterschiedliche Magnesiumlegierungen untersucht [78]. Ausgewählt wurde eine Legierung, die eine gute Proliferation der Endothelzellen bei gleichzeitiger Hemmung des Wachstums glatter Muskelzellen ermöglicht. Das Design des

Magnesiumstents wurde an das Stahlstentdesign des Lektion Motion von BIOTRONIK, Berlin, Deutschland angelehnt (Abb. 15).

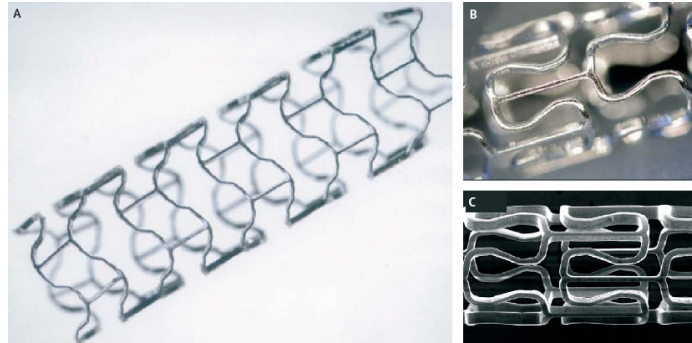


Abb. 15: Bioabsorbierbarer Magnesium Stent (BIOTRONIK, Berlin, Deutschland) (B), nach Expansion (A), vor Expansion und Rasterelektronenmikroskopaufnahme (C) [53].

Von Heublein et al. [80] wird erstmalig im Jahr 2003 über den Einsatz von Magnesiumlegierungen als Stentgrundkörper berichtet. Magnesium erlaubt dabei durch Biokorrosion einen temporären Einsatz des Stents. Dazu wurden bei elf Hausschweinen 20 Stents paarweise in die Koronararterien (LAD, CX, RCA) implantiert. In den Folgeuntersuchungen nach 10, 35 und 56 Tagen wurden keine thromboembolischen Eigenschaften festgestellt, während histologische Untersuchungen eine Neointimaproliferation ergaben. Die quantitative koronare Angiographie, die QCA zeigte 40 % Verlust des Lumendurchmessers (Late Lumen Loss LLL) nach 10 und 35 Tagen. Nach 56 Tagen ergab sich eine Wiedervergrößerung des Gefäßes (positives remodeling) von 25 %. Morphometrische Untersuchungen bzw. Hochrechnungen ergaben eine komplette Degradation nach 89 Tagen. Die in vitro und in vivo Untersuchungen bei subkutaner und intravaskulärer Implantation zeigten Abweichungen in der Degradationszeit. Die Degradationsgeschwindigkeit in den Koronararterien bei Blutkontakt erwies sich im Vergleich mit anderen Körperflüssigkeiten als doppelt so schnell.

Erbel et al. [53] berichten im Jahr 2007 über Ergebnisse der multizentrischen PROGRESS-AMS-Studie, an der acht Kliniken beteiligt waren. Bei 63 Patienten mit einfacher Läsion (single de novo lesion) wurden 71 Stents mit einem Durchmesser von 3,0 mm bzw. 3.5 mm und einer Länge von 10 bzw. 15 mm implantiert. Nach vier Monaten wurde der Stenosedurchmesser von $61,5 \pm 13,1$ % auf $12,6 \pm 5,6$ % mit einer Akutrate von 1,41 mm auf 0,46 mm und einem In-Stent Spätverlust von 1,08 mm auf 0,49 mm reduziert. Weiterhin werden folgende mechanische Kennwerte angegeben: elastischer Recoil < 8 %, Shortening < 5 % und Kollapsdruck 0,8 bar.

Die Analyse der Literatur zeigt, dass es keinen temporären Metallstent auf dem Markt gibt, der einen Bare Metal Stent bzw. einen DES ersetzen kann. Dies weist auf die Erfordernisse weiterer Entwicklungsarbeiten hin.

2.3.4 Bioabsorbierbare Polymerstents

Bioabsorbierbare Polymerstents bieten einen alternativen Ansatz zur Idee des temporären Metallstents. Beide Ansätze sollen dauerhaft Dissektionen sowie Störungen der Gefäßbewegung vermeiden. Auch hier muss das Ziel sein einen temporären Stent mit mechanischen Stenteigenschaften zu entwickeln, die vergleichbar mit denen von Bare Metal Stents bzw. DES sind. Durch Implantation bioabsorbierbarer Polymerstents wird eine temporäre Stützfunktion aufgebracht, um so bei den Langzeitergebnissen eine Restenose zu verhindern [55]. Das Risiko der Thrombosen bzw. Spätthrombosen entfällt nach Stentabbau.

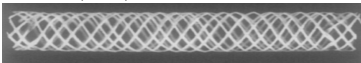
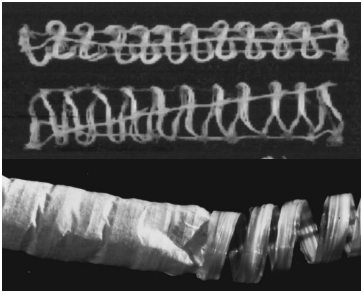
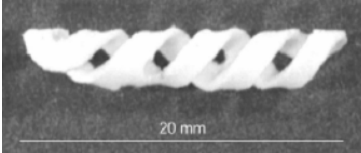


Allgemein bieten temporäre bioabsorbierbare Polymerstents eine gute Biokompatibilität bei ausreichender mechanischer Festigkeit und Flexibilität, die Möglichkeit der Wirkstoffinkorporation für Proliferationshemmer sowie die kontrollierte Wirkstofffreisetzung und die Möglichkeit einer einstellbaren Degradationszeit durch ein geeignetes Polymer bzw. die Kombination von verschiedenen Polymeren.

Mit nichtinvasiven bildgebenden Verfahren wie die Magnet-Resonanz-Tomographie oder die Computer-Tomographie ist es möglich langfristig pathologische Gefäßabschnitte, die mit Stents behandelt wurden, zu untersuchen, da Bildartefakte wie bei Bare Metal Stents oder DES nicht auftreten. Zur Lokalisierung des Stents ist jedoch die Röntgensichtbarkeit mit applizierten Röntgenmarkern zu sichern.

Im Folgenden werden die in der Literatur vorliegenden in vivo Ergebnisse ballonexpandierbarer bzw. selbstexpandierbarer Polymerstents aus Tier- bzw. Humanstudien zusammengefasst. Da sich eine Menge Forschergruppen mit bioabsorbierbaren Polymerstents befassen, finden hier lediglich die Berücksichtigung, deren Ergebnisse in mehreren Publikationen veröffentlicht sind. Dabei sind die Ergebnisse zu den Wechselwirkungen vom Polymerstent mit dem Gewebe interessant. Berücksichtigt werden der Spätlumenverlust (Late Lumen Loss LLL) und die MACE-Rate sowie die mechanischen Stenteigenschaften Recoil und Kollapsdruck.

Bioabsorbierbare Polymerstents in der Tierstudie

In Tab. 4 sind einige bioabsorbierbare Polymerstents, die bereits im Tier implantiert wurden, zusammengefasst.

Stent	Eigenschaften (Polymer/Wirkstoff, Design, Stenteigenschaften, Studie)
Duke University, Durham, NC, USA 	<ul style="list-style-type: none"> - PLA, selbstexpandierend, gewebt aus acht Polymerfäden [163, 196] - Abmaße bei Expansion: 4x20 mm - In vitro Radialfestigkeit bis zu 30 d: 1,1 - 1,3 bar [96] - Erste Tierstudien: Femoralarterien von Hunden [163]
University of Texas at Arlington, Texas, USA 	<ul style="list-style-type: none"> - PLLA (L210 Boehringer) + PDGLA/Albumin [198], PLLA, PDS oder PGACL [197] - Gewebt aus extrudierten PLLA-Fasern (0,14 mm), Innendurchmesser = 1,6 - 2,4 mm, Expansionsdurchmesser = 2,3 - 4,7 mm [50] - Kollapsdruck 0,4 - 2,4 bar abh. vom Design und Fasern [50] - Tierstudie: Femoralarterien von Schweinen [168] - PLLA/PCL 75/25, Beschichtung mit PEO [194] - Design A: tubular, Design B: Helikstruktur [194] - Radialfestigkeit in vitro: 1,03 bar [194] - Tierstudie: Design A in Arterien von New Zealand White Rabbits [194]
RWTH Aachen, Deutschland 	<ul style="list-style-type: none"> - PDLLA und PDLLA/Paclitaxel [186] - PDLA, PLLA, PDLA-co-TMC [22] - Doppelte Helikstruktur, ballonexpandierbar [186] - Helikstruktur [22] - Tierstudie: Schweine-Koronararterien [186]
National Tsing Hua University, Hsinchu, Taiwan 	<ul style="list-style-type: none"> - Chitosan, vernetzt mit Epoxidharz + Sirolimus und Heparin [34] - Helikstruktur, 5 F, selbstexpandierend auf 2,6 mm [34] - Crush resistance und Kollapsdruck bei 85 % Vernetzung des Chitosans: 1,3 N; 2,1 bar [34] - Tierstudie: 4 Wochen in Renalarterie von New Zealand White Rabbits, n = 5
Bioabsorbable Therapeutics, Inc., Menlo Park, CA, USA 	<ul style="list-style-type: none"> - Salix™, ein Salicylat basierendes Polyanhydridester + Sirolimus [3, 90] - Sirolimus 8,3 µg/mm, vollständige Elution in 30 d [90] - Ballonexpandierbar [90], IDEAL™, Whisper™ [3] - Absorbiert nach 9 bis 12 Monaten [3, 90] - Crush resistance 1,17 bei 10 % Kompression [3] - Tierstudie: Schweine-Koronararterien, n = 45 [90] - Außendurchmesser: 2,0 mm, Stent-Gefäß-Abdeckung: 65 % [125] - Absorptionszeit: 6 Monate [125]

Tab. 4: Übersicht bioabsorbierbarer, selbstexpandierbarer Polymerstent für die koronare bzw. periphere Applikation im arteriellen Gefäßsystem.

Über voll biodegradierbare Stents wird erstmalig bereits Ende der 80-er Jahre von Stack et al. [163] berichtet. Dabei handelt es sich um einen selbstexpandierenden aus PLA-Fäden gewebten Stent, der an der Duke University, Durham, USA entwickelt wurde. Die Tierstudien in Femoralarterien von Hunden zeigten nach zwei Wochen eine ausgeprägte Neointimaausbildung. Nach zwölf Wochen waren die Stents vollständig endothelialisiert und nach 18 Monaten war das Polymer ohne Entzündungsreaktionen abgebaut. [96, 196]

Tamai et al. [172] berichten 1999 über Ergebnisse ihrer Tierstudie mit Igaki-Tamai Stents, die in koronare Schweinearterien implantiert wurden. Als Vergleichsgruppe diente dabei der

Palmaz-Schatz-Stent (Johnson & Johnson Interventional Systems, Warren, NJ, USA). Nach sechs Monaten wurden in beiden Gruppen keine Stentthrombosen detektiert und es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im minimalen Lumendurchmesser.

Yamawaki et al. [193] inkorporierten 1998 in den Igaki-Tamai Stent die Proteinkinasehemmer ST638 und ST494. Die Stents wurden paarweise in Koronararterien (LAD oder CX) bei 14 Hausschweinen implantiert. Auftretende Koronarstenosen waren bei Stents mit ST638 ($47 \pm 6,5 \%$) signifikant ($p < 0,01$) geringer als bei Stents mit ST494 ($25 \pm 6,4 \%$). Histologische Untersuchungen zeigten ebenfalls eine signifikant geringere Neointima-
ausprägung sowie ein geringeres Remodelling [179, 187].

Zum ReZolve™ Stent von REVA Medical, Inc. (San Diego, CA, USA) sind erste Veröffentlichungen ab 2007 zu finden. Die Ergebnisse aus der Tierstudie nach zwölf Monaten wurden patentiert [26, 175].


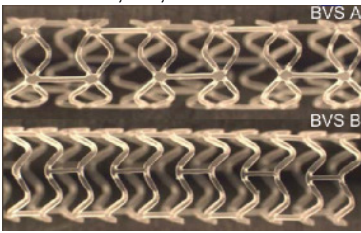
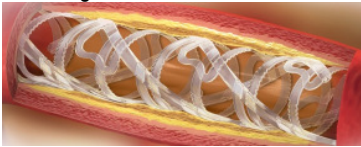
Eberhart et al. [50] und Su et al. [168] berichten 2003 über ihre Tierstudien mit einem aus PLLA-Fäden gewebten Stent. Die an der University of Texas at Arlington, USA entwickelten Stents wurden in Femoralarterien von Schweinen implantiert. Dabei traten erhebliche Entzündungsreaktionen auf, die mit einer Gefäßquerschnittsreduzierung einhergingen. Die Ursache lag in der Verwendung nicht für medizinische Anwendung zugelassener PLLA.

Vogt et al. [186] verwenden in ihren Tierstudien ballonexpandierbare Poly(D,L)-lactid (PDLLA) Stents mit einer Doppelhelix. Die Implantation erfolgte in Koronararterien von Schweinen mit je zwölf PDLLA-Stents, PDLLA/Paclitaxel (PTX) Stents ($170 \mu\text{g}$) und 316L Bare Metal Stents. Nach drei Wochen bzw. drei Monaten wurden die Tiere euthanasiert. In einem Zeitraum von zwei Monaten zeigte sich eine langsame Paclitaxel-Freisetzung. Die Stenose konnte signifikant gehemmt werden: PDLLA/PTX von $30 \pm 5\%$ auf $49 \pm 4\%$, PDLLA von $65 \pm 10\%$ auf $71 \pm 4\%$ und Bare Metal Stents von $53 \pm 6\%$ auf $68 \pm 8\%$. Eine frühe Endothelialisierung durch PTX und eine Entzündungsreaktion auf PDLLA war erkennbar.

Chen et al. [34] berichten 2009 über erste Ergebnisse eines DES basierend auf Chitosan mit einer Helixstruktur und einer Beschichtung aus Sirolimus und Heparin. Hierbei handelt es sich um einen selbstexpandierenden Stent, der in Abhängigkeit des Vernetzungsgrades des Chitosans mit dem Epoxidharz unterschiedlich stark expandiert. Bei 85 %-iger Vernetzung ergaben sich ein Stentaußendurchmesser von etwa 3,3 mm, eine crush resistance von $1,246 \pm 0,152 \text{ N}$ und ein Kollapsdruck von 2,1 bar. Im Tierversuch bei der Implantation in die infrarenale abdominale Aorta von New Zealand White Rabbits trat nach vier Wochen eine signifikant geringere Neointima-
ausprägung mit Sirolimus im Vergleich zu unbeladenen Stents auf. In vitro reduzierte das Heparin die Plättchenadhäsion und führte zu einem etwa linearen Freisetzungsprofil des Sirolimus.

Bioabsorbierbare Polymerstents in der Humanstudie

In Tab. 5 sind einige bioabsorbierbare Polymerstents, die bereits im Tier implantiert wurden, zusammengefasst.

Stent	Eigenschaften (Polymer/Wirkstoff, Design, Stenteigenschaften, Studie)
Igaki-Tamai Stent, Igaki Medical Planning Co., Ltd., Kyoto, Japan 	<ul style="list-style-type: none"> - PLLA und PLA/Transilast [178, 179, 193] - Kombination aus ballonexpandierbar mittels einer erhitzbaren Ballonhülle auf 50 °C mit anschließender Selbstexpansion innerhalb von 20 bis 30 min [171, 196] - Zick-Zack Helixstruktur aus Monofilamenten, Goldmarker pro Stentende [171, 187] - Strut: 0,17 mm, Stent: 3,0/3,5/4,0x12 mm, 8 F [171] und 2006: 5 x 78 mm [171] - Humanstudie: Stent 3,0x12mm undilatiert, Stent-Gefäß-Abdeckung: 24 % [171] - Absorptionszeit: 2 Jahre [125]
BVS, Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA 	<ul style="list-style-type: none"> - PLLA (hMW) + PDLLA/Everolimus [64, 175] - Beladung: 8,2 µg/mm [134], 80 % Freisetzung in 30 d [126] - Closed Cell Design, modular, multizellulär, Laser geschnitten, ballonexpandierbar [175], Enden mit je zwei Röntgenmetallmarkern [126] - Innendurchmesser: 1,4 mm, Wandstärke: 0,15 mm [125, 126] - Humanstudie: ABSORB-Studie, multizentrisch [64, 126-128, 156, 175] - Stent-Gefäß-Abdeckung: 25 % [125] - Absorptionszeit: 2 – 3 Jahre [125]
ReZolve™, REVA Medical Inc., San Diego, CA, USA 	<ul style="list-style-type: none"> - Tyrosinderivat aus Polycarbonat (Rutgers Universität) [26, 187] - Gleit-Einrast-Design, ballonexpandierbar, ReZolve™ [1] - Strut: 0,15 mm, Außendurchmesser: 1,7 mm, Nominaler Durchmesser: 3,0 mm, röntgensichtbar [1] - Humanstudie: RESORB-Studie (Boston Scientific Corp., USA) [26, 175] - Stent-Gefäß-Abdeckung: 55 % [125] - Absorptionszeit: 2 Jahre [125]

Tab. 5: Übersicht bioabsorbierbarer, ballonexpandierbarer Polymerstent für die koronare bzw. periphere Applikation im arteriellen Gefäßsystem mit Erprobung in Tier- bzw. Humanstudien.

Tamai et al. [171] berichten 2000 über erste Ergebnisse aus ihrer Human-Studie unter Verwendung des Igaki-Tamai Stents. Bei 15 Patienten mit Läsionen des Typs B bzw. C in den Koronararterien wurden 25 selbstexpandierende Poly(L-lactid) Stents erfolgreich implantiert. Der mittlere Lumendurchmesser (MLD) stieg von 1,02 mm ohne Stent auf 2,59 mm mit Stent. Der Spätlumenverlust (LLL) betrug nach drei bzw. sechs Monaten 0,44 mm bzw. 0,48 mm. Die Restenoserate lag nach 30 Tagen bei 10,5 % und nach sechs Monaten bei 6,75 %. Es traten keine Thrombosen und keine MACE (major cardiac events) auf. Die Studie zeigte eine vergleichbare Hyperplasierate wie bei Stahlstents. IVUS-Untersuchungen zeigten eine Vergrößerung der Querschnittsfläche von 7,42 mm² auf 8,18 mm² nach drei Monaten. Durch diese Ergebnisse konnte der Remodelling-Effekt nach Stentabbau eindrucksvoll nachgewiesen werden.

Weitere Studien werden 2006 unter Verwendung des Igaki-Tamai Stents in der Femoralarterie (SFA) zur Sicherheit und Effektivität unter Verwendung von 70 mm langen Stents durchgeführt. In der PERSEUS-Studie wurden in der ersten Phase 45 Patienten mit signifikanten Läsionen in der SFA behandelt. Alle Stentimplantationen waren erfolgreich,

zeigten keine Thrombose und hatten eine Restenoserate von 20 % nach sechs Monaten [187].

Konorza et al. [92] berichten 2006 über die multizentrische ABSORB-Studie, in welcher das koronare Komplettsystem BVS-Xience™ vergleichend mit dem XIENCE-V DES untersucht wird. Vor Stentexpansion betrug das mittlere Gefäßlumen (MLD) 1,06 mm und bei bzw. nach Stentexpansion 2,86 mm bzw. 2,67 mm. So ergab sich ein relativer Stent-Recoil von 6,85 % für den BVS und 4,27 % für den XIENCE-V DES. Nach 30 Tagen lag die MACE-Rate bei 0 %.

Ormiston et al. [128, 156] sowie Tanimoto et al. [175] berichten über weitere Ergebnisse der ABSORB-Studie. Die Stents wurden nach Vordilatation der Gefäße in den Größen: 3.0 x 12 mm bei 26 Patienten und 3.0 x 18 mm bei einem Patienten implantiert. In die Studien wurden Patienten mit erstmalig auftretender nativer Koronararterienläsion einbezogen. Der Spätlumenverlust betrug nach sechs Monaten 0,43 mm und nach zwei Jahren 0,48 mm. Nach sechs Monaten bis zwei Jahren lag die MACE-Rate bei 3 %, was einem Patienten entspricht. Die angiographische Stenoserate nach zwölf und 18 Monaten betrug 13 ± 7 % bzw. $0 \% \pm 10$ %. Die histologischen Untersuchungen zeigten nach zwölf Monaten eine sichtbare Neointima mit allen Stentstruts inkorporiert. Ebenfalls konnten eine vollständige luminale Endothelialisierung, minimal bis moderate peristrut Entzündungen und gelegentlich fokale neointimale Mineralisierungen festgestellt werden [124, 175].

REVA Medical, San Diego, CA, USA startete 2007 die RESORB-Studie zur Untersuchung der Sicherheit eines unbeschichteten bioabsorbierbaren Polymerstents sowie mit Paclitaxel beschichtet. Die Studie beinhaltet 60 Patienten mit de novo Läsionen mit einer maximalen Länge von 12 mm und einem Durchmesser von 2,9 - 3.4 mm. Bisher liegen keine veröffentlichten Ergebnisse vor [134, 187].

Die durchgeführten Humanstudien ermutigen mit dem geringen Spätlumenverlust von etwa 0,5 % und einer geringen MACE-Rate von etwa 3 % zu weiterführenden Untersuchungen mit bioabsorbierbaren Polymerstents. Ziel muss es dabei sein, die Absorptionsrate entsprechend der Restenosephasenentwicklung zu adaptieren. Die verwendeten Polymere PLLA bzw. P(4HB) werden mit zwei Jahren bzw. sechs Monaten langsam absorbiert. Ebenfalls treten Restenosen auf, die Polymerstents mit einer Wirkstoffinkorporation Nahe legen. Der Wirkstoff kann dabei direkt in den Stentgrundkörper inkorporiert werden oder wahlweise in einer zusätzlichen Polymerschicht [178]. Als besonderer Vorteil bioabsorbierbarer Polymerstents wird die Möglichkeit des Remodellings des Gefäßes nach vollständiger Resorption des Stents angesehen.

Bei Betrachtung der Werkstoffkennwerte für klassische Metallstents (316 L und CoCr) werden die Unterschiede zu den Werkstoffen der Polymerstents offensichtlich. So ist der

Elastizitätsmodul von PLLA bzw. P(4HB) um den Faktor 100 bzw. 10 000 und die Zugfestigkeit um den Faktor 10 kleiner. Die Reißdehnung von P(4HB) ist jedoch mit etwa 1 000 % wesentlich höher als die von 316L (30 %), während die von PLLA um den Faktor 5 mit 6 % kleiner ist als die von 316L [68, 188]. Bei der Verwendung von Polymeren sind deshalb grundsätzlich andere Stentdesigns erforderlich, um die notwendigen Radialfestigkeiten zu erreichen. Dies zieht höhere Stentwandstärken und Strutabmessungen nach sich, was wiederum zu einem höheren Stentprofil führt.

2.3.5 Stent-Delivery-Systeme

Bei der koronaren Stentimplantation entscheiden neben dem Stent, der Ballonkatheter, aber auch der Führungskatheter und der Führungsdraht über die Qualität des Gesamtsystems.

Um enge stenosierte Gefäße zu behandeln sowie um schwierige Gefäßpassagen zu überwinden, sollte der Ballonkatheter ein geringes Ballonprofil und einen flexiblen Schaftbereich aufweisen. Für eine gute Führbarkeit sollte der Schaft dabei trotzdem eine ausreichende Biege-, Längs- und Torsionssteifigkeit bei biegeweicher Ballonkatheterspitze aufweisen, um Gefäßverletzungen zu verhindern. Dafür steht dem behandelnden Arzt eine Vielzahl von Ballonkathetertypen mit unterschiedlichen Eigenschaften zur Auswahl, die in Tab. 6 zusammengefasst ist [189].

Bezeichnung Kathetersystem	Merkmale
Over-The-Wire OTW	<ul style="list-style-type: none"> - Führungsdraht über Gesamtlänge im Ballonkatheter - gute Trackability sowie Pushability - Nachteil: Beim Auswechseln des Ballonkatheters wird entweder ein Verlängerungsdraht notwendig oder ein Führungsdraht von etwa 300 cm Länge.
Monorail oder Rapid Exchange	<ul style="list-style-type: none"> - Führungsdraht nur über kurzen Bereich des distalen Endes des Katheters, dadurch: - Verbesserung der Führungseigenschaften und der Pushability - Leichte/schnelle Austauschbarkeit des Katheters durch Operateur
Fixed-Wire	<ul style="list-style-type: none"> - Führungsdraht an der Ballonspitze etwa 2 cm lang fest am Ballonkatheter fixiert, wodurch eine gute Pushability sowie die Eignung für hochgradige Stenosen gegeben sind. Die Sondierung erfolgt mit dem Katheter selbst. - Kleines Profil, da kein Führungsdrahtlumen vorhanden
Non-compliant/compliant	<ul style="list-style-type: none"> - Unterscheidung des Ballondehnungsverhaltens: - In non-compliant: unveränderter Ballondurchmesser bei Dilatation, dadurch keine Überdehnung des Gefäßes und - In compliant: steigender Ballondurchmesser mit steigendem Druck

Tab. 6: Übersicht von Ballonkathetertypen nach [189].

Eine ebenfalls wichtige Voraussetzung für das Gelingen der Prozedur ist die Auswahl eines passenden Führungskatheters, über den das Stent-Delivery-System mittels Führungsdraht in den verengten, stenosierten Gefäßabschnitt geleitet wird. Dazu muss der Führungskatheter zum einen leicht und sicher einführbar sein und zum anderen muss dieser ein ausreichendes und gleitfähiges Innenlumen (meist 6 - 7 French) aufweisen.

Die Koronarstenose kann jedoch nur sondiert und überwunden werden, sofern der Führungsdraht flexible, gleitfähige Eigenschaften sowie eine formbare Spitze aufweist. Um den Führungsdraht während des Eingriffs steuern zu können, muss dieser aus einem röntgendichten Werkstoff sein, so dass die Position des Führungsdrahtes und anschließend des Ballons mit Stent auf dem Röntgensschirm verfolgt werden kann.

2.3.6 Anforderungen an bioabsorbierbare Polymerstents und Stent-Delivery-Systeme

Durch den gegenwärtigen Standard zur Stenttechnologie ergibt sich eine Reihe von Anforderungen, die an die Qualität des Stents und des Stent-Delivery-Systems gestellt werden. Als Medizinprodukt der Klasse III unterliegen koronare Stentsysteme hohen Sicherheitsanforderungen. Dies bezieht sich auf die mechanischen Stenteigenschaften, wie das Verformungs- und Ermüdungsverhalten sowie auf die Biokompatibilität der verwendeten Werkstoffe und Wirkstoffe.

Die Entwicklungsanforderungen an Stents ergeben sich aus der Notwendigkeit nach der Ballondilatation/-deflation und der Stentimplantation, dem Blutfluss in den Koronararterien dauerhaft zu sichern bei gleichzeitiger Wiederherstellung der Dehnbarkeit des erkrankten Gefäßabschnittes. Dazu müssen die Eigenschaften des Stents optimal ausgelegt sein. Das radiale Tragverhalten für den maximalen Durchmessererhalt nach Stentimplantation ist klinisch am bedeutendsten und sollte dementsprechend hoch sein [60, 155]. Die erforderliche Grenze des Tragverhaltens wird durch die radiale Kompressionskraft des Gefäßes festgelegt [137, 150].

Die Entwicklung eines geeigneten Stents mit dem dazugehörigen Ballonkatheter sowie die Bereitstellung passender Führungskatheter und -drähte (Stent-Delivery-System) sind eine wichtige Voraussetzung für die minimalinvasive Dilatation der Koronarstenose und der Stentexpansion. Dabei ist ein niedriges Stentprofil ein wichtiges Qualitätskriterium für das Stentsystem. Ebenso muss der Stent optimal auf dem Ballon fixiert sein, was bei Polymerstents ein nicht triviales Problem darstellt. Das Problem bei der Fixierung entsteht aus der technisch nicht möglichen Crimpung des Polymerstents auf dem Ballonkatheter. Zur Fixierung sind verschiedene z. T. patentrechtlich geschützte Verfahren

- wie das Versehen des Ballons mit einer Klebeschicht,
- mit Überschläuchen oder
- die Verwendung eines Ballonkatheters mit einem dickeren Innenrohr im Ballonbereich denkbar.

Der Stentverlust im Gefäß wegen zu geringer Abzugskräfte vom Ballon ist ein Ausschlusskriterium, da dieser zu medizinischen Komplikationen führt. Zusätzlich ist die

Ballonlänge an die Stentlänge anzupassen („discrete technology“), um einen Kanteneffekt sowie Randdissektionen („dog boning“) zu vermeiden.

Eine Übersicht zu den Anforderungen an einen Stent bzw. an ein Stent-Delivery-System ist in Tab. 7 zusammengefasst.

Anforderungen an einen Polymerstent	
Biokompatibilität	<ul style="list-style-type: none"> - Hämkompatibilität des Werkstoffs und dessen Degradationsprodukte [80, 120] - Geringe Thrombogenität [55, 60] - Physiologische Heilung mit Wiederherstellung der Gefäßcompliance [36, 55]
Profil	<ul style="list-style-type: none"> - Geringes evtl. crimpbares Profil mit gleichzeitig hoher Verformbarkeit des Polymerstents [130] - Geringe Wandstärke/ flaches Querschnittsprofil zur Vermeidung von Strömungsturbulenzen um Blutflussbeeinträchtigungen zu vermeiden, Minimierung der Anzahl von Flusskanten - Optimale Strutform zur Vermeidung von Turbulenzen und Bildung von Thromben
Mechanik	<ul style="list-style-type: none"> - Geringer E-Modul zur Reduzierung des elastischen Recoils [49] - Plastische Verformbarkeit – hohe Bruchdehnung - Degradationsbeständigkeit 120 d, mechanische Funktionstüchtigkeit bis Gefäßheilung erfolgt [36] - Flexibilität zur besseren Kurvengängigkeit – Gute Trackability und Pushability - Gleichmäßiges Expansionsverhalten zur Vermeidung eines Intima-Traumas [77] - Gute Stentadaption an die Koronararterie mit Stenose - Geringer Recoil und geringe Längenänderung nach Ballonrückzug [77] - Hohes radiales Tragverhalten in Abhängigkeit vom Gefäß für den gestenteten und nichtgestenteten, gesunden Gefäßbereich („compliance mismatch“) [49, 137, 196] - Flächentragende Strukturen zur Minimierung der Spannungen, die der Stent auf die Arterie ausübt - Geringe longitudinale Steifigkeit zur Verhinderung der Gefäßstreckung und zur Implantierbarkeit in gekrümmte Arterien - Positives Remodelling möglich durch Stentfrakturierung nach Abschluss der Endothelialisierung
Sonstige	<ul style="list-style-type: none"> - Sterilisierbarkeit ohne Veränderung des Werkstoffs - Röntgensichtbarkeit/-absorption zur Verlaufskontrolle - Geeignet für die Magnet-Resonanz-Tomographie - Möglichkeit der Wirkstoffinkorporation oder genetischer Transfer
Anforderungen an ein Polymerstent-Delivery-System	
Führungsdraht	<ul style="list-style-type: none"> - Sondierung/Überwindung der Stenose sowie Leitschiene für Ballonkatheter [155] - Steuerbar, flexibel, gleitfähig, röntgendicht - Formbare Spitze
Führungskatheter	<ul style="list-style-type: none"> - Gute Sichtbarkeit, Intubation - Großes, gleitfähiges Innenlumen sowie glatte Außenwand - Schaft mit ausreichender Festigkeit und Steifigkeit, weiche, atraumatische Spitze zur Verhinderung der Gefäßverletzung
Ballonkatheter	<ul style="list-style-type: none"> - Flexibler Schaft und distales Ende - Geringes Schaftprofil zur besseren Kontrastmitteldarstellung - Geringes Ballonprofil zur einfacheren Überwindung von schwierigen Gefäßpassagen und unkomplizierten Platzierung in der Stenose - Ballongrößen: d = 1,25 - 5,0 mm, l = 8 - 40 mm - Einfache, sichere und exakte Positionierung des Stents am Zielort

Tab. 7: Anforderungen an einen Polymerstent und das Stent-Delivery-System nach [150, 158]. 1 F = 0,33 mm.

3 Werkstoffkundliche und technologische Grundlagen bei der Fertigung bioabsorbierbarer Polymerstents

3.1 Biodegradierbare Polymere als Stentwerkstoff

Biodegradierbare Polymere als Stentwerkstoff bieten einen interessanten Ansatz bei der Überlegung eines temporären, absorbierbaren Stents, da diese chemische Bindungen enthalten, die unter den Bedingungen im Organismus des Menschen spaltbar sind. Polymere sind makromolekulare Stoffe, die aus einer großen Anzahl von Monomeren, die das Makromolekül aufgrund von kovalenten Bindungen bilden, bestehen. Der chemische Aufbau der Polymerketten sowie die Verarbeitung bedingen die Möglichkeit der räumlichen Anordnung der Polymerketten. Aus dieser ergibt sich die Möglichkeit der übermolekularen Struktur, aus der sich das Gefüge zusammensetzt.

In der vorliegenden Arbeit werden die biodegradierbaren Polymere Poly(L-lactid) PLLA und Poly(4-hydroxybuttersäure) P(4HB) verwendet. Beide Polymere finden bereits bei verschiedenen Implantaten Anwendung [87, 188], was im Hinblick auf eine spätere Produktzulassung der entwickelten Polymerstents einen Vorteil aufweist. Durch Mischen beider Polymere miteinander besteht die Möglichkeit, die Eigenschaften des einzelnen Polymers in einem Gemisch (Blend) zu optimieren. Während PLLA z. B. eine Absorptionsrate von mehr als 2 Jahre [87] aufweist, liegt die von P(4HB) bei 8 bis 52 Wochen [110], so dass die Absorptionsrate des Blends dazwischen liegen wird. Bzgl. der mechanischen Eigenschaften unterscheiden sich die beiden Polymere z. B. in der Reißdehnung. Während PLLA eine niedrige Reißdehnung von etwa 6 % aufweist, liegt die von P(4HB) mit 1000 % deutlich höher [110].

3.1.1 Poly(L-lactid)

Poly(lactid) (PLA) zählt zu den bekanntesten Vertretern der Poly(α -hydroxycarbonsäuren). Dabei wird PLA durch ringöffnende Polymerisation aus dem Lactid (Milchsäure) synthetisiert. Im Körper metabolisiert PLA zu Kohlendioxid und Wasser über einem Zeitraum von 12 - 18 Monaten. Die entstehenden Partikel mit einem Durchmesser kleiner 2 μm werden von Macrophagen phagozytiert [134]. Die Milchsäure kommt in drei verschiedenen Formen vor: L,L-Lactid, D,D-Lactid und meso-D,L-Lactid. Die chemische Struktur von PLLA ist in Abb. 16 dargestellt.

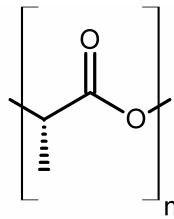


Abb. 16: Chemische Struktur von Poly(L-lactid) (PLLA).

PLLA findet bei dem Igaki-Tamai Stent (Igaki Medical Planning Co., Ltd., Kyoto, Japan) und dem BVS Stent (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA) ebenfalls Anwendung. Beim Igaki-Tamai Stent wird ein PLLA mit einem Molekulargewicht von 183 000 g/mol [193] verwendet. In den Publikationen zum BVS Stent sind keine Angaben zum Molekulargewicht des verwendeten PLLA zu finden. In der vorliegenden Arbeit findet das hochmolekulare PLLA Resomer® L214 ($M_w = 640\,000\text{ g/mol}$, Boehringer Ingelheim, Pharma Deutschland) hauptsächlich Verwendung. Ebenfalls wird das PLLA L210 ($M_w = 300\,000\text{ g/mol}$, Boehringer Ingelheim Pharma, Deutschland) zur Untersuchung des Werkstoffeinflusses bzw. des Molekulargewichtseinflusses verwendet.

3.1.2 Poly(4-hydroxybuttersäure)

Poly(4-hydroxybuttersäure) P(4HB) ist ein Vertreter der Poly(γ -hydroxycarbonsäuren) und lässt sich ebenfalls durch ringöffnende Polymerisation synthetisieren. Hochmolekulare P(4HB) (Abb. 17) kann nur aus Mikroorganismen im Fermentationsprozess gewonnen werden [109].

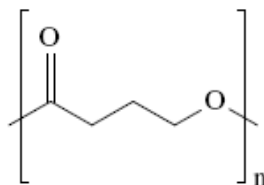


Abb. 17: Chemische Struktur von Poly(4-hydroxybuttersäure) P(4HB).

Die Synthese und Speicherung von P(4HB) wird in den Bakterien durch die Begrenzung eines essentiellen Nährstoffs und durch den Überschuss einer verwertbaren

Kohlenstoffquelle ausgelöst. Die Firma Tephra, Inc., (Lexington, MA, USA) hat ein patentrechtlich geschütztes Verfahren zur Herstellung von P(4HB) (TephraFLEX®), das in der vorliegenden Arbeit verwendet wird, auf Basis des transgenen Bakteriums *Escherichia coli* K12 entwickelt. Dieses Verfahren gewährleistet eine hohe Ausbeute und Reinheit des Werkstoffs [110, 188]. Der Vorteil von P(4HB) ist die Sterilisierbarkeit mittels Kaltgassterilisationsverfahren wie die Ethylenoxid-Gassterilisation. Während der Degradation zerfällt P(4HB) in 4-Hydroxybuttersäure in einem Zeitraum von 8 - 52 Wochen [108].

3.1.3 Blend aus Poly(L-lactid) und Poly(4-hydroxybuttersäure)

Das Verblenden von PLLA und P(4HB) führt zu einer Verringerung des E-Moduls von PLLA um 52 % und der Zugfestigkeit um 20 % bei gleichzeitiger Vergrößerung der Reißdehnung um das 16-fache [68]. Die Werkstoffkennwerte der verwendeten Polymere und die des Blends sind in Tab. 8 aufgeführt.

	Glas- temperatur [°C]	Schmelz- temperatur [°C]	E-Modul [GPa]	Zugfestigkeit [MPa]	Reiß- dehnung [%]	Degradations zeit
PLLA	65°C	175	1,2 - 2,7	28 - 50	6	1,5 bis 5 Jahre
P(4HB)	- 51	60	0,07	50	1000	8 – 52 Wochen
PLLA/P(4HB) 77,5/22,5 % (w/w)		60 (P(4HB)-Phase) 182 (PLLA-Phase)	1,0±0,1	36±3	126±46	-

Tab. 8: Werkstoffkennwerte von Poly(L-lactid) (PLLA), Poly(4-hydroxybuttersäure) (P(4HB)) und des Blends PLLA/P(4HB) 77,5/22,5% (w/w) [51, 67, 68, 110].

3.2 Halbzeuge für die Fertigung bioabsorbierbarer Polymerstents

Die Herstellung rohrförmiger Halbzeuge ist grundsätzlich aus der Polymerlösung oder aus der Schmelze möglich. Für die Halbzeugherstellung aus der Polymerlösung eignet sich das Tauchverfahren, bei dem zylinderförmige Grundkörper mehrfach in die Polymerlösung getaucht werden. Verfahren zur Halbzeugherstellung aus der Schmelze sind z. B. die Extrusion und das Spritzgießen, wobei Letzteres wegen der hohen Wandschubspannungen und der zu hohen Fertigungstoleranzen als nicht geeignet erscheint. In Rahmen dieser Arbeit werden zur Herstellung rohrförmiger Halbzeuge das Tauchverfahren aus der Polymerlösung und die Extrusion aus der Schmelze verwendet. Aus Voruntersuchungen zur Optimierung der mechanischen Stentkennwerte erwies sich das Mischverhältnis von PLLA und P(4HB) von 77,5/22,5 % (w/w) als besonders geeignet.

3.2.1 Halbzeugstellung mittels Tauchverfahren

Für die Halbzeugherstellung im Tauchverfahren wird eine 1,6 % (w/v) Polymerlösung in Chloroform (CHCl₃, Baker Analyzed) hergestellt. Dazu werden die Massen von PLLA und

P(4HB) abgewogen und in einen Erlenmeyerkolben mit Chloroform gefüllt. Zur Beschleunigung der Lösungsmittelfreisetzung bei Trocknung wird der Lösung der Weichmacher Triethylcitrat (TEC) im Verhältnis von PLLA/P(4HB)/TEC zu 70/20/10 % (w/w/w) zugegeben. Die Komponenten werden mit einem Magnetrührer vermischt (Tab. 9).

Bezeichnung	Eigenschaft
Basispolymer	PLLA – Resomer® L214 ($M_w = 6,4 \cdot 10^5$ g/mol), Boehringer Ingelheim Pharma Deutschland P(4HB) – TephafLEX® ($M_w = 4,4 \cdot 10^3$ g/mol), Tephaflex, Inc., MA, Lexington, USA
Weichmacher	TEC – Aldrich, Deisenhofen, Deutschland
Lösungsmittel	CHCl_3 – Chloroform, Baker Analyzed®
Mischverhältnis	PLLA/P(4HB)/TEC 70/20/10 % (w/w/w)

Tab. 9: Daten zu den verwendeten Polymeren und Lösungsmitteln zur Halbzeugfertigung.

Zur Herstellung des Halbzeuges aus der Polymerlösung wird ein Tauchroboter (Abb. 18) verwendet, der am IBMT Rostock entwickelt wurde [104]. Durch wiederholtes Eintauchen der metallischen Tauchkerne in die Polymerlösung wird die gewünschte Wandstärke in Abhängigkeit der Tauchwiederholungen und der Viskosität der Polymerlösung erreicht. Der Tauchroboter wird elektropneumatisch gesteuert und erlaubt die simultane Herstellung von 15 Halbzeugen mit einer Länge von 40 mm. Mit einem Linear- und zwei Drehmodulen werden wechselseitige Tauchbewegungen sowie das Rotieren des Karussells realisiert.

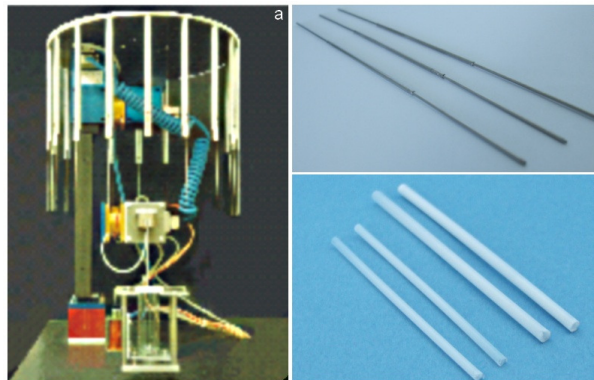


Abb. 18: Tauchroboter (a), magnetische Tauchkerne (b) und getauchte Halbzeuge (c).

Nach dem Tauchprozess und einer Lagerungszeit von etwa acht Stunden bei Raumtemperatur werden die Halbzeuge berührungslos mit einem Zwei-Achsen-Lasermesssystem (ODAC 32 XY, ZUMBACH Electronic AG, Orpund, Schweiz) vermessen. Dabei wird die Wandstärke aus der Differenz des quadratisch gemittelten Durchmessers (d_{RMS}) der gemessenen Werte, und dem bekannten Außendurchmesser der Metallkerne (d) berechnet:

$$WS = \frac{d_{\text{RMS}} - d}{2} \times 1000 [\mu\text{m}] \quad (4).$$

Durch Walzen der beschichteten Tauchkerne zwischen zwei Platten unter Ausüben eines leichten Drucks werden die Rohre entformt. Diese werden anschließend zwei Tage in Methanol und zwei Tage in destilliertem Wasser geschwenkt, so dass das lösliche TEC

entweichen kann. Danach erfolgt die Lagerung für sieben Tage im Vakuum-Trockenschrank bei 40 °C, um das Entweichen des restlichen Chloroforms zu gewährleisten. Es resultiert ein Verhältnis von PLLA/P(4HB) zu 77,5/22,5 % (w/w).

Nach dem Waschen und Trocknen werden die Rohre nochmals mit dem Zwei-Achsen-Lasersystem vermessen, da das Entweichen des Chloroforms eine Verringerung des Außen- bzw. Innendurchmessers zur Folge hat. Der Innendurchmesser der Rohre wird mit 0,01 mm abgestuften Prüfdornen bestimmt und die Wandstärke nach Trocknung ermittelt. Diese ist Basis für die geometrischen Abmessungen der Rohre bzw. der daraus gefertigten Stents.

3.2.2 Halbzeugherstellung mittels Extrusion

Die Halbzeugherstellung mittels Extrusion erfolgt bei der Firma Tepha, Inc., Lexington, MA, USA. Grundsätzlich kann die Polymerextrusion in die folgenden Funktionszonen unterschieden werden: Einfüll-, Fest-Förder-, Aufschmelz-, Schmelzeförder- und Homogenisierungszone [25].

Die Massen der Polymergranulate von PLLA und P(4HB) werden im Verhältnis von PLLA/P(4HB) zu 77,5/22,5 % (w/w) abgewogen (Tab. 10). Das Granulatgemisch wird über einen Einfülltrichter in die Einfüllzone gegeben, so dass die Schneckengänge vollständig befüllt sind und die Stabilität des Ausstoßes in die Feststoff-Förderzone gewährleistet ist.

Bezeichnung	Eigenschaft
Basispolymer	PLLA – Resomer® L214 ($M_w = 6,4 \cdot 10^5$ g/mol), Boehringer Ingelheim Pharma Deutschland P(4HB) – TephafLEX® ($M_w = 4,4 \cdot 10^3$ g/mol), Tepha, Inc., MA, Lexington, USA
Mischverhältnis	PLLA/P(4HB) 77,5/22,5 % (w/w)

Tab. 10: Daten zu den verwendeten Polymeren für die Halbzeugfertigung mittels Extrusion.

Hier erfolgt die Granulatförderung durch Reibwertunterschiede zwischen Schnecke und Zylinder (Coulombsche Reibung). Der Druckaufbau beginnt bereits an der Einfülltrichterkante und steigt örtlich gesehen exponentiell mit der Entfernung von dieser. In den geschlossenen Schneckengängen kommt es zur Verdichtung des Feststoffes bis zur Rohdichte. Durch die Reibung entwickelt sich zusätzlich Wärme, die zum gewollten Anschmelzen des Granulats führt.

In der Aufschmelzzone wird das Granulat weiter angeschmolzen durch die Beheizung des Zylinders, wobei die Temperatur oberhalb des Schmelzpunktes des Polymers liegt. Da die Schmelztemperatur von PLLA mit 175 °C [87] höher ist als die von P(4HB) mit 60 °C [110], wird der Zylinder mit einer Temperatur von über 175 °C beheizt. Der an der Zylinderwand entstandene Schmelzfilm wird dicker und von der Zylinderwand abgestreift und die Schmelze sammelt sich an der Schubflanke im Schmelzwirbel. Dabei geht der Transportmechanismus infolge der Coulombschen Reibung in viskose Reibung (Schmelzfilm) über. So erfolgt das Aufschmelzen des Granulats durch die Wärmeleitung und die Scherung.

Die Schmelzeförderung erfolgt durch die Schleppströmung, d. h. durch die Förderung der Vorzonen, die durch den Werkzeugwiderstand induziert oder durch ungleiche Fördermengen der verschiedenen Schneckenabschnitte hervorgerufen werden.

In der Homogenisierungszone werden Schmelzekomponenten gemischt, zerteilt und gedehnt. Anschließend wird der für die Düse notwendige Druck aufgebaut. Von dort aus wird die Schmelze ins Freie gepresst und mit Hilfe einer Wasserkühlung erfolgt die Umwandlung bei gleichzeitiger Halbzeugkalibrierung in den festen Zustand. Die beim Abkühlen entstehenden Eigenspannungen werden durch langsames Abkühlen niedrig gehalten. Durch den Zeitverlauf der Abkühlung wird der Kristallisationsgrad bei teilkristallinen Thermoplasten, dem Polymerblend beeinflusst.

Im Anschluss werden die Halbzeuge in einem temperierten Wasserbad weiter gekühlt. Danach erfolgt die Qualitätskontrolle der extrudierten rohrförmigen Halbzeuge mit einem Zwei-Achsen-Lasersystem. Für die Stentfertigung liegen 300 mm lange Halbzeuge mit einem Außendurchmesser von 1,4 mm bzw. 1,7 mm und mit einer Wandstärke von 0,15 mm vor.

3.2.3 Vor- bzw. Nachteile beider Halbzeugherstellungsverfahren

Beide Herstellungsverfahren haben Vor- und Nachteile. Der Vorteil des Tauchverfahrens liegt in der Reproduzierbarkeit der Halbzeuge und der Verarbeitung aus der Lösung bei Raumtemperatur. Es resultieren Halbzeuge mit gleichmäßigen Wandstärken über die Länge und dem Umfang bei einer Halbzeuglänge von 40 mm. Die Verwendung des Lösungsmittels Chloroform stellt keinen Nachteil dar, da es in dem beschriebenen Wasch- bzw. Trocknungsprozess aus den Halbzeugen entfernt wird. Lediglich der Aufwand und die Zeitdauer des Wasch- bzw. Trocknungsprozesses zur Gewährleistung der Lösungsmittelfreiheit können als nachteilig angesehen werden. Ebenfalls von Nachteil kann die Halbzeugentformung von den Tauchkernen eingestuft werden.

Der Vorteil der Extrusion liegt eindeutig in der Stückmenge und der Halbzeuglänge von 300 mm. Ein Nachteil liegt in den hohen Fertigungskosten der benötigten Düse für die Halbzeugherstellung und der zeitaufwendigen Halbzeugkalibrierung, um die Qualität der Halbzeuge zu gewährleisten. Einen weiteren Nachteil stellt die notwendige, hohe Schmelztemperatur dar, um beide Polymere miteinander zu verblenden. Die Schmelztemperatur von PLLA ist mit 175 °C [6, 87] dreimal höher als die von P(4HB) mit 60 °C [110, 188].

Zur Beurteilung des Einflusses des Herstellungsverfahrens wurde das Molekulargewicht extrudierter und getauchter Halbzeuge mittels Gel-Permeations-Chromatographie (GPC) bestimmt. Dazu wurde ein Gel-Permeations-Chromatographie- (GPC-) System (SECcurity, PSS Polymer Standards Service GmbH, Mainz, Deutschland) mit einem Differentialrefraktometer (RI) und einem Viskositätsdetektor (η 2010, WGE Dr. Bures,

Dallgow, Deutschland) verwendet. Zur Trennung wurden Gele mit unterschiedlich großen Poren (Porositäten $1\,000\text{ \AA}$, $1\cdot 10^5\text{ \AA}$ und $1\cdot 10^6\text{ \AA}$) genutzt. Nach Benoit et al. [76] wurde eine universelle Kalibrierung durchgeführt, wonach die GPC für Polymere, die in ihren chemischen oder strukturellen Eigenschaften von den Kalibrierstandards abweichen, verwendet werden kann.

Die GPC-Analyse zeigte eine Reduzierung des Molekulargewichts von 50 % bei den extrudierten Halbzeuge im Vergleich zum Molekulargewicht der getauchten Halbzeuge (Tab. 11).

	PLLA/P(4HB) 77,5/22,5 % (w/w) Nach Tauchverfahren	PLLA/P(4HB) 77,5/22,5 % (w/w) Nach Extrusion
Molekulargewicht M_w [g/mol]	294 060 \pm 6 848	140 740 \pm 4 442

Tab. 11: Molekulargewicht des Blends PLLA/P(4HB) 77,5/22,5 % (w/w) nach der Halbzeugherstellung mittels Tauchverfahren bzw. Extrusion.

Eine Reduzierung des Molekulargewichts könnte eine negative Gewebereaktion bewirken und gleichzeitig den Degradationsprozess beschleunigen [44]. Lincoff et al. [102] berichten über eine stärkere Neointimabildung bei PLLA beschichteter Stents mit einem geringen Molekulargewicht von 80 000 g/mol im Vergleich zu denen mit 321 000 g/mol.

3.3 Stentfertigung mittels Lasertechnologie

Bei der Stentfertigung finden verschiedene Verfahren Anwendung. So werden Stents mit einer maschenartigen Struktur aus gewalztem bzw. gezogenem Draht gewickelt, verstrickt oder zu Ringsegmenten geformt, die wiederum miteinander verschweißt oder verlötet werden. Ein weiteres Verfahren zur Stentfertigung bietet die Lasertechnologie, die in der vorliegenden Arbeit Anwendung findet.

Die Lasertypen werden nach Gas-, Festkörper-, Halbleiter- und Farbstofflaser unterschieden, wobei die für die Anwendung gebräuchlichsten nach Gas- bzw. Festkörperlaser klassifiziert werden. Zur Fertigung von Polymerstents sind grundsätzlich Gaslaser wie z. B. CO₂-Laser oder Festkörperlaser wie z. B. Nd:YAG- und Titan-Saphir-Laser geeignet. Im Rahmen dieser Arbeit werden für die Stentfertigung ein CO₂-Laser des IBMT der Universität Rostock und ein Titan-Saphir-Laser der Firma Micreon, Hannover verwendet.

3.3.1 Stentfertigung mittels CO₂-Laser

Das abgebildete Lasersystem LP1007 der Firma Wild Emco Lasertec, Deutschland verfügt über einen CO₂-Laser der Firma Coherent, Dieburg, Deutschland. Die Steuerung des Lasers erfolgt über eine NC-Software der Firma AlphaCAM, Bergisch-Gladbach, Deutschland. Die mittlere Ausgangsleistung des verwendeten Lasersystems beträgt 150 W, die mittels

Strahlteiler auf etwa 2,5 W reduziert wird. Bei der Polymerstentfertigung wird ein Polymerrohr (3) auf einen Keramikdorn (2) geschoben, der in der Einspannung (1) des Lasersystems drehbar gelagert ist (Abb. 19).

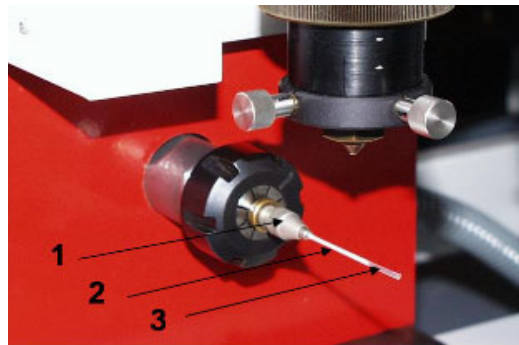


Abb. 19: Ausschnitt des CO₂-Lasersystems bei der Fertigung eines Polymerstents.

Der Laserstrahl wird mittels einer Linse mit einer Brennweite von $f = 1,5''$ auf das Polymerrohr fokussiert. Über eine bewegliche Optik wird der Laserstrahl zum Polymerrohr geführt, wobei die Schneidgeometrien mittels numerisch kontrollierter (NC) Steuerung durch lineare Bewegung des Laserkopfes und Drehbewegung des Keramikdorns realisiert werden. Der vorhandene CO₂-Laser erzeugt dabei Schnittkonturen mit einer Schnittbreite von etwa 0,090 mm.

3.3.2 Stentfertigung mittels Titan-Saphir-Laser

Beim für die Stentfertigung eingesetzten Lasersystem handelt es sich um einen Femtosekunden-Laser des Typs CPA 2001 (Clark-MXR, Inc.). Die Zentralwellenlänge des Systems beträgt 776 nm, die Pulsdauer 130 fs und die Repetitionsrate 1,2 kHz. Die maximale Pulsenergie des Systems ist 1 mJ, womit sich eine Pulsspitzenleistung von über 7 GW ergibt.

Für die Fokussierung des Strahls mit einem Durchmesser von etwa 10 mm wird eine Linse mit einer Brennweite von $f = 80$ mm verwendet, so dass sich ein Bearbeitungsdurchmesser von etwa 0,03 mm ergibt. Die Bewegung wird durch eine Linear- und eine Drehachse realisiert und auf eine Achse mit Spannfutter übertragen. Das Polymerrohr wird in diesem Spannfutter zur Strukturierung zentrisch eingespannt.

Der Titan:Saphir-Laser, kurz Ti:Sa-Laser, ist ein Festkörperlaser. Als optisch aktives Medium wird die Fluoreszenz von Titan-Ionen, dotiert in einem Silizium-(Al₂O₃)-Kristall, genutzt. Der weit durchstimbare Laser kann durch den Kerr-Effekt zur Modenkopplung gebracht werden. Hiermit lassen sich ultrakurze Laserpulse generieren. Die zentrale Wellenlänge des Pulses liegt bei etwa 800 nm; dies entspricht dem Intensitätsmaximum der sehr breiten Fluoreszenzbande von 670 bis 1070 nm. Für die Werkstoffbearbeitung wird ein relativ energiearmer Laserpuls eines Femtosekundenoszillators mit Hilfe der CPA-Technik (chirped

pulse amplification) verstärkt. Die zuvor MHz-Pulswiederholrate des Oszillators wird hierbei auf einige kHz Repetitionsrate im Verstärker reduziert.

3.3.3 Von der Designidee zum fertigen Polymerstent

Die Erzeugung der Stentdesignentwürfe erfolgt am IBMT Rostock mit der Software AlphaCAM (Bergisch-Gladbach, Deutschland). Im Rahmen dieser Arbeit werden die Möglichkeiten zur Schnittanordnung unter Berücksichtigung der Stentfertigung mittels CO₂-Laser untersucht. Die erzeugten Designs werden ebenfalls für die Stentfertigung mittels Ti:Sa-Laser verwendet. So entstehen auf Grundlage desselben Designs unter Berücksichtigung der Stentfertigung verschiedene Stentkonstruktionen. Ein weiterer Einflussfaktor sind die Halbzeugabmessungen, die ebenfalls zu Veränderungen in der Stentkonstruktion führen. In Abb. 20 ist die Nomenklatur vorgestellt, die im Folgenden für die Stentkonstruktionen verwendet wird.

Beispiel:	$\frac{C}{1}$	$\frac{5}{2}$	$\frac{M}{3}$	$\frac{11}{4}$	Position	Bezeichnung
Position:	1	2	3	4	1	Lasertyp: C...CO ₂ , T...Ti:Sa
					2	Designnr. (fortlaufend): Bsp: 5...Design D16
					3	Expansionsdurchmesser in mm: S...2,5 - 3,0 M...3,0 - 3,5 L...3,5 - 4,0
					4	Stentlänge (aufgerundet) in mm

Abb. 20: Nomenklatur für die mittels CO₂- bzw. Ti:Sa-Laser gefertigten Polymerstents mit den entwickelten Designs und den resultierenden Stentkonstruktionen.

Die Entwicklung der Stentdesigns erfolgt zweidimensional als Abwicklung der Stentmantelfläche mit den Geometrien für die Laserschneidbahnen (Abb. 21). Bei der Fertigung mittels CO₂-Laser empfiehlt sich ein geschlitztes Design (slotted tube design), da die Schnittbreite mit dem CO₂-Laser etwa 0,090 mm beträgt. Ein Ausschneiden großflächiger Elemente ist deshalb nicht realisierbar. Mit dem Ti:Sa-Laser können hingegen Schnittbreiten von etwa 0,030 mm erzielt werden, so dass bei gleichem Design höhere Strutbreiten resultieren und somit andere Stentkonstruktionen resultieren.

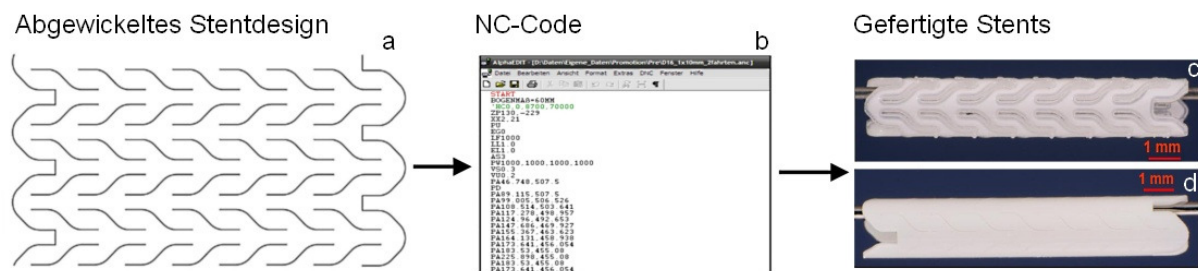


Abb. 21: Abfolge zur Stentfertigung mittels Laser: (a) Abwicklung des Stentdesigns D16, (b) Numerisch kontrollierbarer (NC) Code für den Laser und (c) mit CO₂-Laser (C5M11) bzw. (d) mit Ti:Sa-Laser (T5M11) gefertigter Stent.

Mit der Software AlphaCAM werden den Schneidgeometrien des vorliegenden Designs Schneidbahnen zugewiesen. Die Anordnung der Schneidbahnen erfolgt unter Berücksichtigung der entstehenden Wärme durch das Laserschneiden, so dass möglichst keine benachbarten Schneidgeometrien nacheinander bearbeitet werden. Die vollständige Schneidbahnbelegung wird in einen numerisch kontrollierbaren Maschinencode (NC-Code) umgewandelt und in diesen werden zusätzlich die Daten zur Laser- bzw. Schneidleistung, der Schneidgeschwindigkeit und der Abstand des Laserkopfes zum Halbzeug eingestellt. Anschließend wird der NC-Code an den Laser gesendet und der Prozess der Stentfertigung nach erfolgter Einspannung des Halbzeuges gestartet.

In der vorliegenden Arbeit werden für die Stentfertigung getauchte und extrudierte Halbzeuge mit folgenden Abmessungen verwendet:

- getaucht: Innendurchmesser: 1,1 mm bzw. 1,4 mm; Wandstärke: 0,140 bis 0,180 mm
- extrudiert: Innendurchmesser von 1,1 mm bzw. 1,4 mm; Wandstärke: 0,150 mm.

3.3.4 Vor- bzw. Nachteile beider Lasertechnologien hinsichtlich der Polymerstentfertigung

In Tab. 12 sind die, für diese Arbeit interessanten Eigenschaften beider verwendeter Lasersysteme gegenübergestellt.

Eigenschaften	CO ₂ -Laser	Titan-Saphir-Laser
Lasertyp	Gaslaser	Festkörperlaser
Lasermedium	CO ₂ -Moleküle	Titan-Saphir-Kristall
Pumpquelle	Hochspannungsentladung	Nd:YAG-Laser
Wellenlänge	10,6 µm	~ 776 nm
Betriebsart	Gepulst	Gepulst, 1,2 kHz
Pulsdauer	10 – 40 µs	130 fs
Pulsleistung bei 50 µJ Pulsenergie	5 W	38 MW
Linsenbrennweite	1,5 "	80 mm
Min. erreichbarer Strahlradius	(35±5)µm	30±5 µm

Tab. 12: Eigenschaften der verwendeten Laserquelle des CO₂- bzw. Ti:Sa-Laser.

Polymere zeigen im ferninfraroten Licht eine starke Absorption, so dass die Rohre aus dem Blend PLLA/P(4HB) durch die emittierte Laserstrahlung des CO₂-Lasers strukturiert werden können [15, 103]. Der Nachteil besteht jedoch in dem hohen Wärmeeintrag in den Blend. So kommt es beim Schneiden des Stents lokal zum Aufschmelzen des Polymers, wodurch lokaler Druck entsteht, der zu allen Seiten entweicht. Durch den hohen Wärmeeintrag, womit das Erweichen des Polymers einhergeht, sind filigrane Strukturen nicht realisierbar. Das Ausschneiden großflächiger Elemente muss somit vermieden werden. Durch das Schneiden mit dem Laser entsteht eine Lasereinflusszone, die in Abhängigkeit des Polymers

unterschiedlich stark ausgeprägt ist. Diese Abhängigkeit resultiert aus der Schmelztemperatur des Blends bzw. des einzelnen Polymers. Die Schmelztemperatur von PLLA ist mit 175 °C [6, 87] dreimal höher als die von P(4HB) mit 60 °C [110, 188]. Bei dem vorliegenden Blend PLLA/P(4HB) 77,5/22,5 % (w/w) entsteht bei der Stentfertigung durch Wärmeeintrag eine Lasereinflusszone von etwa 0,5 mm. Es kommt zum Aufschmelzen des Blends. Durch die Oberflächenspannung haftet erkaltete Schmelze am Rand. Bei der Erzeugung der Schnittkonturen ist darauf zu achten, dass diese nicht durch entstehende Schmelze wieder verschlossen werden, wodurch das Expansionsverhalten des Stents beeinträchtigt wird.

Bei der Werkstoffbearbeitung haben die ultrakurzen Laserpulse des Ti:Sa-Lasers den Vorteil, dass der Werkstoff unmittelbar von der festen in die gasförmige Phase übergeht. Dadurch ist der Ablationsprozess sehr stabil und gut reproduzierbar. Die Energieeinkopplung ist effizient, schnell und punktuell, so dass gegenüber der herkömmlichen Lasertechnik zwei entscheidende Vorteile resultieren. Einerseits ermöglichen kurze Pulse eine schmelzfreie Bearbeitung und somit eine deutlich höhere Genauigkeit des Abtrages. Andererseits können ausnahmslos alle Werkstoffe, auch transparente und sehr temperaturempfindliche Werkstoffe, bearbeitet werden.

3.4 Mechanische Eigenschaften des Blends aus Poly(L-lactid) und Poly(4-hydroxybuttersäure)

Die Stentqualität ergibt sich unter anderem aus den mechanischen Stenteigenschaften wie das Verformungs- und Ermüdungsverhalten. Diese müssen optimal ausgelegt sein, um den Belastungen bei der Ballonexpansion und nach der Ballondeflation den Belastungen durch das Gefäß standzuhalten. Die mechanischen Stenteigenschaften resultieren dabei aus den mechanischen Eigenschaften der Halbzeuge bzw. des Blends aus PLLA/P(4HB) mit dem Verhältnis 77,5/22,5 % (w/w). Zur Bestimmung der Eigenschaften des Blends und der Qualität der Halbzeuge werden Zugversuche an Prüfkörpern durchgeführt. Weiterhin bilden die ermittelten mechanischen Kennwerte aus dem Zugversuch die Grundlage für die Untersuchungen der Stenteigenschaften mit Hilfe der Finite-Elemente-Analyse.

Der verwendete Blend zeigt die Eigenschaften eines teilkristallinen Thermoplastes. Bei diesen sind das Gefüge und die Kristalle für eine hohe Steifigkeit und Festigkeit oberhalb der Glasübergangstemperatur und unterhalb der Schmelztemperatur verantwortlich. Bei der Kristallisation entstehen Faltenkristalle, die aus 10 nm dicken Kristallen und einer amorphen Faltfläche bestehen, die jedoch regulär sowie irregulär angeordnet sein können. Durch die amorphen Faltflächen werden die mechanischen Eigenschaften bestimmt. Bei der plastischen Verformung niedermolekularer Ketten spielen Versetzungen von Kristallen keine

Rolle, eher wird von einem Abspulen der gefalteten Ketten ausgegangen. Sind die Ketten in der Deformationszone abgespult, kommt es zu starken Einschnürungen [24].

3.4.1 Analyse des Spannungs-Dehnungs-Verhaltens im Zugversuch

Der konventionelle Zugversuch erfolgt mit konstanter Traversengeschwindigkeit als quasistatischer Versuch. Durch eine langsam stetig steigende Lastzunahme bis zum Bruch des Prüfkörpers soll ein einachsiger Last- und Spannungszustand erzeugt werden, wodurch in hinreichender Entfernung von der oberen und unteren Einspannung ein homogener uniaxialer Spannungszustand ohne Einfluss der Hertzschen Pressung existiert. Es entsteht eine homogene, gleichmäßig verteilte Normalspannung und –dehnung über den Querschnitt. Unter Vermeidung prüftechnischer Einflüsse ergibt sich die Gesamtverformung des Prüfkörpers zu einem beliebigen Zeitpunkt als Summe der Verlängerung äquidistanter Abschnitte des Prüfkörpers und ist somit dem Traversenweg identisch. Für die Bewertung der Werkstoffeigenschaften bei Prüfkörpern mit verändertem Querschnitt bzw. veränderter Länge ist die Normierung der gemessenen Kraft und der Verlängerung erforderlich [73, 153].

Prüfkörper

Zur Untersuchung der mechanischen Eigenschaften werden je fünf Prüfkörper mit den folgenden Prüfkörpergeometrien (Tab. 13) verwendet:

- Zugstab (4,013 x 0,355), geschnitten mit dem CO₂-Laser aus getauchtem Halbzeug (Innendurchmesser: 4,0 mm und Wandstärke: 0,150 mm),
- getauchte Halbzeuge (Innendurchmesser 1,4 mm und Wandstärke 0,150 mm) und
- extrudierte Halbzeuge (Innendurchmesser 1,4 mm und Wandstärke 0,150 mm).

Die Fertigung der Zugstäbe aus rohrförmigen Halbzeugen mit dem CO₂-Laser gewährleistet einen prismatischen Querschnitt der Zugstäbe und der Einfluss der Laser-Einfluss-Zone (LEZ), die bei gefertigten Stents mittels CO₂-Laser entsteht, wird berücksichtigt.

Prüfkörpergeometrie	Abmessungen [mm]	Kraftauf- nehmer [N]	Einspann- länge [mm]	Prüfgeschwindigkeit zur E-Modul- Ermittlung im Bereich von 0,025-0,05 % [mm/min]	Prüfgeschwindigkeit bis Versagen [mm/min]
Zugstab Länge x Breite	4,013 x 0,355	10	5,5	1	1/5/12,5
Halbzeug, getaucht Innen- x Außendurchmesser	1,4 x 1,7	500	20	1	45
Halbzeug, extrudiert Innen- x Außendurchmesser	1,4 x 1,7	500	20	1	40

Tab. 13: Prüfkörpergeometrie und Prüfparameter für den Zugversuch bei 37 °C mit Prüfkörpern aus dem Blend PLLA/P(4HB) 77,5/22,5 % (w/w).

Prüfregime

Die Untersuchung des Spannungs-Dehnungs-Verhaltens erfolgt im quasistatischen Zugversuch bei 37°C mit einer Universalprüfmaschine Zwick ZN 2.5 (Zwick GmbH & Co. KG, Ulm, Deutschland). Die Versuche werden an je fünf Prüfkörpern durchgeführt. Bei der Untersuchung wird eine Klimakammer verwendet, in der die Prüfkörper eine Stunde bei 37°C vor dem Versuch gelagert werden. Für die Untersuchung der Zugstäbe wird ein 10 N Kraftaufnehmer (Angewandte System-Technik GmbH, Dresden, Deutschland) und für die rohrförmigen Halbzeuge ein 500 N Kraftaufnehmer verwendet. In Anlehnung an die Experimente, in denen der Stent innerhalb von 1 min expandiert wird, wird die Prüfgeschwindigkeit adaptiert.

Spannungs-Dehnungs-Verhalten

Die Spannungs-Dehnungs-Beziehungen eines teilkristallinen Thermoplastes, zu denen der verwendete Polymerblend zählt, lassen sich allgemein in ideal elastisch (reversibel), plastisch (nicht reversibel) und viskoelastisch (z. T. reversibel) einteilen. Beim Zugversuch resultiert ein nominelles Spannungs-Dehnungs-Diagramm mit Kaltverfestigung wie in Abb. 22 dargestellt.

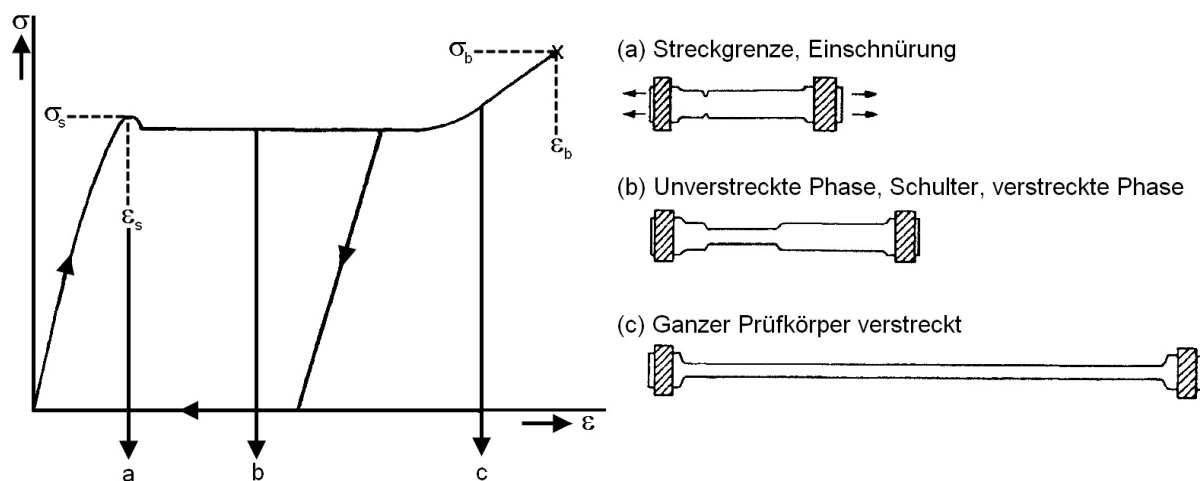


Abb. 22: Spannungs-Dehnungs-Diagramm eines Zugstabes aus einem teilkristallinen Thermoplast im Zugversuch mit Abbildung der Verformungen des Zugstabes nach [152].

Unterhalb der Fließgrenze ϵ_s ist das Deformationsverhalten etwa linear und elastisch. Dieser Bereich ist durch eine reversible zeitabhängige Verformung gekennzeichnet. Die Elastizität setzt sich aus dem E-Modul der amorphen und teilkristallinen Anteile zusammen, während der teilkristalline Anteil stark richtungsabhängig ist. Parallel zur Kettenrichtung liegt dieser bei 5 GPa und senkrecht etwa bei 0,25 GPa. Der E-Modul der amorphen Zwischenschichten liegt bei 500 MPa und ist stark temperaturabhängig. Das plastische Fließen ist mit dem viskoelastischen Verhalten gekoppelt. Beim Erreichen der Fließgrenze ϵ_s tritt eine Einschnürung des Prüfkörpers auf. Da sich die aufgetragene nominelle Spannung auf den

Ausgangsquerschnitt bezieht, kommt es zu einer Spannungsabnahme. Die Dehnung nimmt ohne weitere Zunahme der nominellen Spannung zu. Im Bereich des dünner werden Prüfkörpers verfestigt sich das Polymer, was sich in einer stark steigenden scheinbaren Dehnung äußert. Bei dieser Verfestigung orientieren sich die Moleküle in den amorphen Bereichen und zusätzlich tritt eine Orientierung der Kristalle auf. Ist der Prüfkörper vollständig verfestigt, reißt der Prüfkörper. Die Zugfestigkeit σ_B ist größer als die Fließspannung σ_S [24, 152].

Aus den Zugversuchen wird der E-Modul als Sekantenmodul zwischen den Dehnungswerten 0,05 % und 0,25 % mit einer Prüfgeschwindigkeit von 1 mm/min ermittelt. Weiterhin werden die Fließspannung, die Fließgrenze, die Zugfestigkeit und die Reißdehnung bestimmt (Tab. 14).

Prüfkörper- geometrie	Prüfgeschwindigkeit bis Versagen [mm/min]	E-Modul [GPa]	Fließspannung [MPa]	Fließgrenze [%]	Zugfestigkeit [MPa]	Reißdehnung [%]
Zugstab	1	0,397±0,232	27±2	6,8±2,2	41±4	333,9±9,3
Zugstab	5	0,471±0,135	34±2	6,1±0,6	45±4	312,5±4,2
Zugstab	12,5	0,585±0,094	39±3	6,4±0,8	46±5	287,8±11,6
Halbzeug, getaucht	45	1,890±0,052	40±3	4,1±0,2	51±2	230,2±30,6
Halbzeug, extrudiert	40	1,256±0,013	42±5	4,6±0,6	31±3	471,4±29,1

Tab. 14: Im Zugversuch bei 37 °C ermittelte Werkstoffkennwerte des Blends PLLA/P(4HB) 77,5/22,5 % (w/w).

Repräsentative nominelle Spannungs-Dehnungs-Kurven der untersuchten Zugstäbe mit den drei unterschiedlichen Prüfgeschwindigkeiten zeigt Abb. 23.

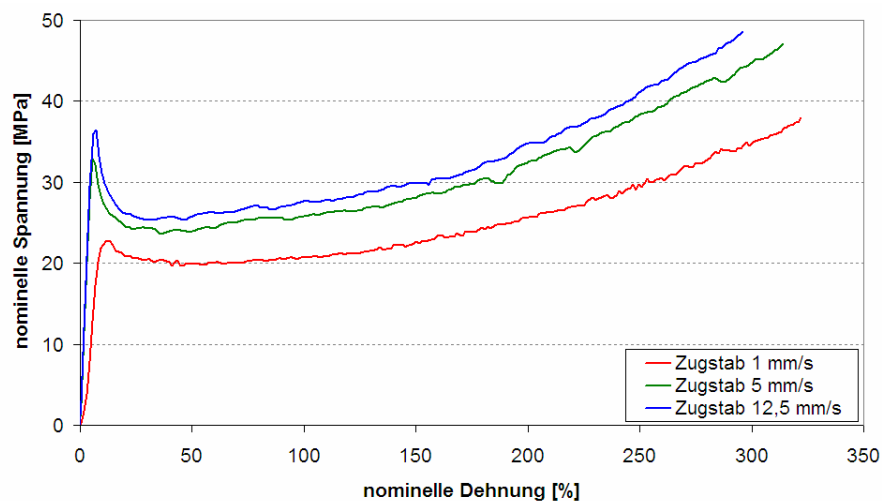


Abb. 23: Nominelle Spannungs-Dehnungs-Kurven beim Zugversuch von Zugstäben mit unterschiedlichen Prüfgeschwindigkeiten und einer Prüftemperatur von 37 °C.

Die Spannungs-Dehnungs-Kurven der Zugstäbe sowie die Übersicht der mechanischen Kennwerte in Tab. 14 zeigen mit zunehmender Dehngeschwindigkeit:

- einen Anstieg des E-Moduls ($0,397 \pm 0,232$ GPa bis $0,585 \pm 0,094$ GPa) und
- einen Anstieg der Fließspannung (27 ± 2 MPa bis 39 ± 3 MPa), während
- die Reißdehnung (334 ± 9 % bis 288 ± 12 %) sinkt und
- die Fließgrenze und Zugfestigkeit konstant ($6 - 7$ % bzw. $41 - 46$ MPa) bleiben.

Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen im Niedervakuum-Modus (ESEM) eines Zugstabes nach Versagen sind in Abb. 24 zu sehen. Die ESEM-Aufnahmen zeigen entlang der Außenseite, im Bereich der LEZ Risse sowie Werkstoffabplatzungen. Das Versagen des Zugstabes von außen nach innen wird in beiden ESEM-Aufnahmen deutlich.

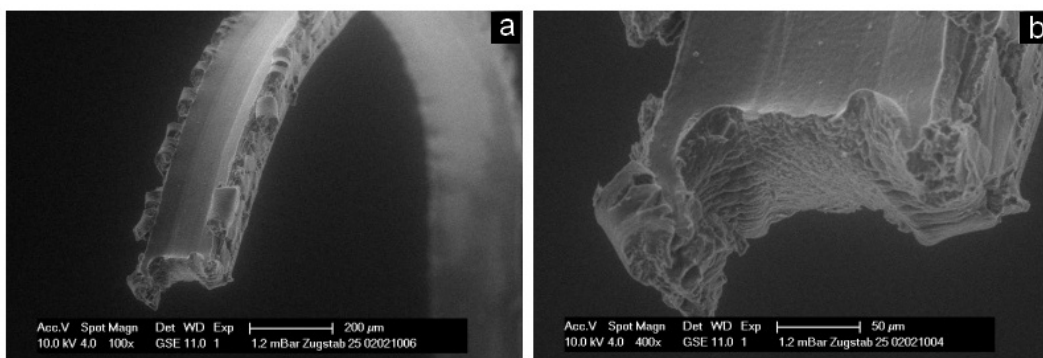


Abb. 24: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen (ESEM) eines Zugstabes nach Versagen bei einer Vergrößerung von $100 \times$ (a) bzw. $400 \times$ (b).

Repräsentative nominelle Spannungs-Dehnungs-Kurven der untersuchten getauchten bzw. extrudierten Halbzeuge sind in Abb. 25 zu sehen.

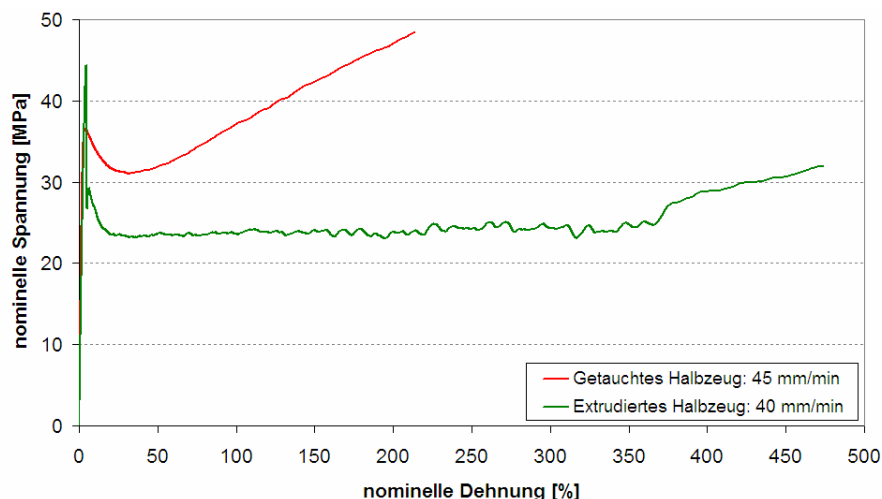


Abb. 25: Nominelle Spannungs-Dehnungs-Kurven beim Zugversuch von getauchtem bzw. extrudiertem Halbzeugen bei 37°C .

Der Spannungs-Dehnungs-Verlauf des getauchten Halbzeuges zeigt keinen ausgeprägten unverstreckten Bereich. Nach Erreichen der Streckgrenze mit der Prüfkörpereinschnürung erfolgt unmittelbar die Verfestigung des Prüfkörpers. Hingegen zeigt sich beim extrudierten

Halbzeug ein ausgeprägter Bereich der unverstreckten Phase. Die Verstreckung ist jedoch schwächer, so dass die Zugfestigkeit unterhalb der Fließspannung liegt.

Die Spannungs-Dehnungs-Kurven der Halbzeuge (Abb. 25) sowie die Übersicht der mechanischen Kennwerte in Tab. 14 führen zu folgenden Erkenntnissen:

- Der E-Modul der getauchten Rohre ist signifikant größer als der der extrudierten Rohre ($1,890 \pm 0,052$ GPa vs. $1,256 \pm 0,013$ GPa).
- Die Zugfestigkeit der getauchten Rohre ist signifikant größer als die der extrudierten Rohre (51 ± 2 MPa vs. 31 ± 3 MPa).
- Die Fließgrenze der getauchten Rohre ist signifikant kleiner als die der extrudierten Rohre ($4,1 \pm 0,2$ % vs. $4,6 \pm 0,6$ %).
- Die Reißdehnung der getauchten Rohre ist signifikant kleiner als die der extrudierten Rohre ($230,2 \pm 30,6$ % vs. $471,4 \pm 29,1$ %).
- Die Fließspannung ist etwa gleich (40 bis 42 MPa).

In Abb. 26 sind ESEM-Aufnahmen eines getauchten und eines extrudierten Halbzeuges nach Versagen zu sehen. Die ESEM-Aufnahmen beider Halbzeuge zeigen eine glatte Bruchfläche. Es ist lediglich ein kleiner Bereich mit einer unregelmäßigen Struktur zu erkennen. Im Gegensatz zum getauchten Halbzeug weist das extrudierte Halbzeug eine ungleichmäßige Rohrwandstärke auf.

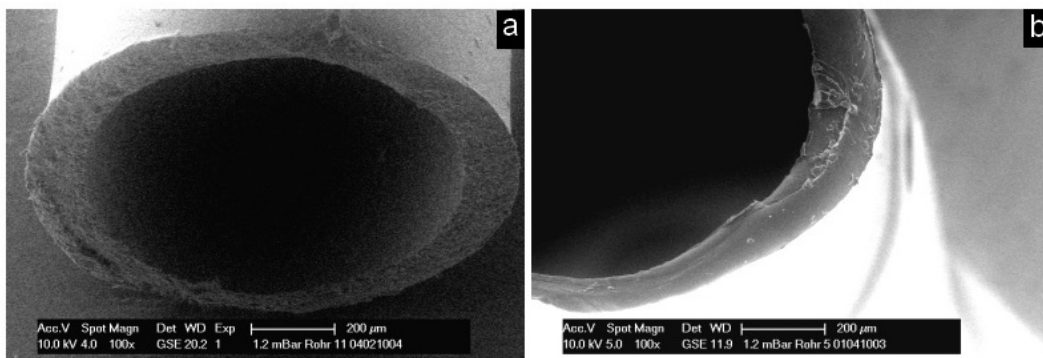


Abb. 26: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen (ESEM), eines getauchten (a) bzw. eines extrudierten Halbzeuges (b) nach Versagen bei einer Vergrößerung von 100 x.

3.4.2 Werkstoffkennwerte für die Finite-Elemente-Analyse

Zur Berechnung des Verformungsverhaltens von Polymerstents mittels Finite-Elemente-Analyse (FEA) sind charakteristische Werkstoffkennwerte für den Blend aus PLLA/P(4HB) 77,5/22,5 % (w/w) erforderlich. Da die Spannungs-Dehnungs-Kurven der Zugstäbe und der extrudierten Halbzeuge sehr ähnlich sind, wird eine repräsentative Spannungs-Dehnungs-Kurve eines extrudierten Halbzeuges zur Ermittlung der Werkstoffkennwerte herangezogen.

Unter Verwendung eines elastisch-plastischen Werkstoffverhaltens mit isotroper Verfestigung wird aus den Spannungs-Dehnungs-Werten der E-Modul für den elastischen

Anteil bestimmt. Es ergibt sich für ein E-Modul von 1492 N/mm², während für die Querkontraktion ein Wert von 0,45 gewählt wird.

Für den plastischen Anteil werden die nominellen Spannungs-Dehnungs-Werte, die sich auf den Ausgangsquerschnitt A_0 beziehen, in wahre Spannungs-Dehnungs-Werte umgerechnet. Die Querschnittsfläche A im deformierten Zustand ist jedoch nicht direkt bestimmbar. Unter der Annahme der Inkompressibilität des Prüfkörperwerkstoffs lässt sich die wahre Spannung σ_w (Formel 5) aus der nominellen Spannung $\sigma_{nominell}$ und die wahre Dehnung ϵ_w (Formel 6) aus der nominellen Dehnung $\epsilon_{nominell}$ bestimmen:

$$\sigma_w = \frac{F}{S_w} = \sigma_{nominell} (1 + \epsilon_{nominell}) \quad (5),$$

$$\epsilon_w = \int_{L_0}^L \frac{1}{L} dL = \ln\left(\frac{L}{L_0}\right) = \ln(1 + \epsilon_{nominell}) \quad (6).$$

Der plastische Anteil $\epsilon_{plastisch}$ (Formel 7) ergibt sich aus dem Bereich ab der maximalen Spannung, der Fließspannung von der Fließgrenze ϵ_0 bis zur Reißdehnung ϵ_B :

$$\epsilon_{plastisch} = \epsilon_{wahr} - \epsilon_0 \quad (7).$$

Die Werte der Dehnung werden ab der Fließgrenze genullt und die Spannungs-Dehnungs-Werte auf etwa 10 bis 15 Wertepaare reduziert (Abb. 27).

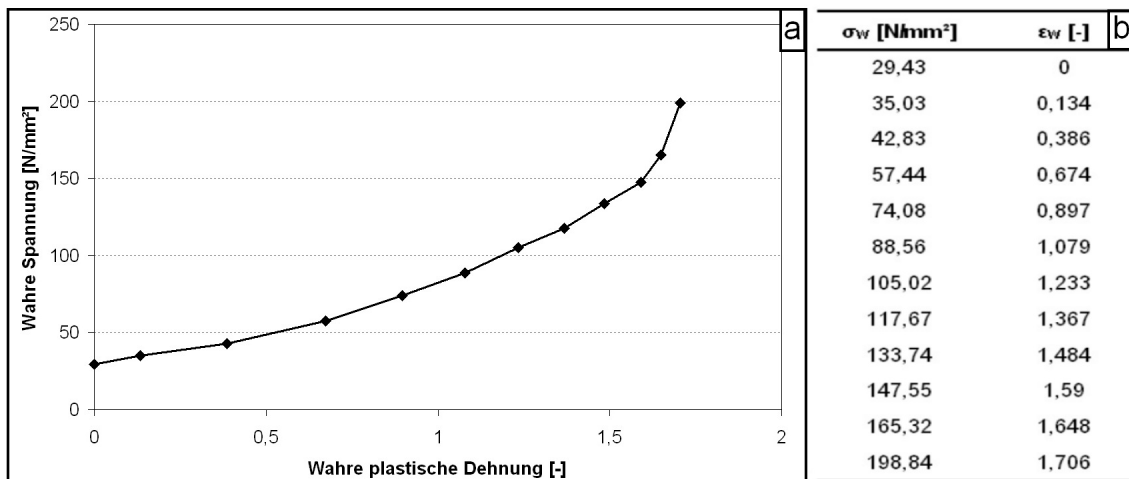


Abb. 27: Wahres Spannungs-Dehnungs-Diagramm des plastischen Bereiches (a) vom Blend PLLA/P(4HB) 77,5/22,5 % (w/w) und Spannung-Dehnungs-Wertepaare (b) für die FEA.

4 Numerische und experimentelle Vorgehensweise bei der Entwicklung bioabsorbierbarer Polymerstents am Beispiel des CORMERIC

4.1 Methodischer Ansatz zur Beurteilung des Stentdesigns und der Stentkonstruktion

Innovative Stentdesigns für die Stentfertigung mittels Lasertechnologie berücksichtigen die Entwicklungsanforderungen für den späteren minimalinvasiven Einsatz und das werkstoffgerechte Konstruieren. Von außerordentlicher Bedeutung sind die für die Entwicklung neuer Stentdesigns vorhandenen Patente, die zur erheblichen Einschränkung bei der Entwicklung optimaler Stents führen. Die Finite-Elemente-Analyse (FEA) bietet dabei ein numerisches Verfahren zur Beurteilung des Spannungs-Dehnungs-Verhalten von Bauteilen unter verschiedenen Lastannahmen, die eine Idealisierung des physikalischen Problems darstellen. Mit Hilfe der FEA wird die Spannungs-Dehnungs-Verteilung in der jeweiligen Stentkonstruktion für den koronaren bioabsorbierbaren Polymerstent des IBMT der Universität Rostock CORMERIC ermittelt und bewertet. So wird der Einfluss verschiedener Parameter wie z. B. die Stentwandstärke oder das Expansionsverhältnis deutlich. Die mechanischen Stenteigenschaften Recoil und Kollapsdruck werden bestimmt.

Ziel ist es ein Design für einen koronaren Polymerstent mit einem Recoil unterhalb von 5 % und einem Kollapsdruck oberhalb von 0,5 bar zu entwickeln. Dazu werden Stentdesigns mit Hilfe der Computer Aided Design (CAD) Software AlphaCAM (Bergisch-Gladbach, Deutschland) erzeugt und als zweidimensionale (2D) bzw. dreidimensionale (3D) Stentkonstruktion in der FEA untersucht. Wegen vorhandener Unsicherheiten bei der FEA, die durch die getroffene Idealisierung entstehen, werden im Entwurfsprozess grundsätzlich auf einer gewissen Entwicklungsstufe Polymerstents gefertigt. Diese werden experimentell entsprechend der vorhandenen Norm(en) zur Stentprüfung im Prüflabor untersucht. Auf dieser Grundlage wird entschieden, ob weitere Iterationsschritte bei der Entwicklung des Stentdesigns bzw. der Stentkonstruktion notwendig sind oder ob die Stentkonstruktion zum Tierversuch vorgeschlagen wird (Abb. 28).

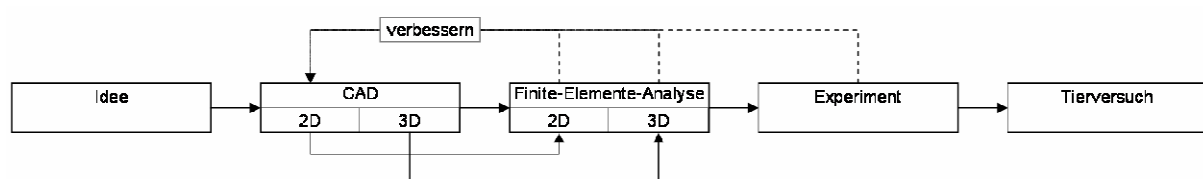


Abb. 28: Entwickeltes Schema zur Vorgehensweise bei der Fertigung eines Polymerstents.

4.1.1 Grundgedanke der Finite-Elemente-Methode

Zur Entwicklung eines geeigneten Polymerstentdesigns wird die Finite-Elemente-Methode (FEM) angewandt. Die FE-Analyse (FEA) erfordert dabei die Idealisierung des vorliegenden physikalischen Problems, die Formulierung des entsprechenden mathematischen Modells unter Berücksichtigung von Annahmen zur Geometrie, zum Werkstoff sowie zur Belastungssituation. Die Diskretisierung des mathematischen Modells führt zur Formulierung des numerischen Modells. Die berücksichtigten Strukturen werden dabei in eine endliche Zahl finiter Elemente $n = 1 \dots M$ unterteilt. Die Elemente bilden das Volumen der Struktur durchdringungs- und klaffungsfrei ab, so dass die Stetigkeit gegeben ist. An Ecken, Kanten und Flächenmitten werden Elementknoten eingeführt, die der Zuordnung von Verschiebungsgrößen als Elementfreiheitsgrade dienen. Nun können lokale, elementbezogene Verschiebungsansätze eingeführt werden. Dabei müssen die Kriterien der Vollständigkeit, der Stetigkeitsanforderungen, der Symmetrie sowie der positiven Definitheit der Steifigkeitsmatrix erfüllen.

Die statische Verträglichkeit, d. h. die lokalen Gleichgewichte der einzelnen Elemente werden unter Ausnutzung der Verfahren wie die Sätze von Castigliano, das Minimalprinzip des elastischen Gesamtpotenzials und das Prinzip der virtuellen Arbeit aufgestellt. Der kinematische Zustand jedes Elementes wird durch lokal definierte zeitabhängige Ansätze definiert. Alle lokalen Beziehungen werden anschließend in das globale Koordinatensystem unter der Einführung eines System-Knotenverschiebungsvektors mit Boole'scher Belegung transformiert (geometrische Verträglichkeit). Nun liegt ein globales Gleichgewicht vor, dessen Lösung sich der realen Lösung mit zunehmendem Diskretisierungsgrad stärker nähert.

Liegt eine bzw. mehrere Nichtlinearitäten wie eine nichtlineare Geometrie, eine physikalische Nichtlinearität oder eine Nichtlinearität der Randbedingungen bei der FEA vor, so wird eine inkrementelle Herangehensweise notwendig. Bei nichtlinearen Analysen kann das Gleichungssystem nur durch schrittweise Lastaufbringung gelöst werden.

4.1.2 Ausgewählte Anwendungsbeispiele der Finite-Elemente-Analyse

Wegen der hohen Sicherheitsanforderungen an die mechanischen Stenteigenschaften, insbesondere der Vermeidung von Strutbrüchen bei der Stentexpansion und Ermüdungsschäden nach der Implantation wird die Finite-Elemente-Methode (FEM) als kostengünstiges Werkzeug zur Untersuchung von Belastungen und deren Einfluss auf den Stent verwendet. Technische Herausforderungen entstehen dabei aus der Notwendigkeit einen minimalen Grenzwert bzgl. der Radialfestigkeit zu erreichen und einen maximalen Grenzwert bzgl. der

elastischen Rückfederung des Stents nicht zu überschreiten. Die Grenzwerte ergeben sich aus den mechanischen Stentkennwerten von Bare Metal Stents.

Schwierigkeiten bei der FEA liegen dabei in der Idealisierung des physikalischen Problems unter Berücksichtigung der Werkstoffeigenschaften, großer Deformationen und des Kontakts zwischen dem Ballon und dem Stent.

Es sind eine Vielzahl von FEA-Publikationen zur Charakterisierung des Verformungsverhaltens von Stents unter verschiedenen Belastungen zu finden. Deshalb erfolgt die Vorstellung einer Auswahl.

Expansions- und Kollapsverhalten ballonexpandierbarer Stents

Dumoulin et al. [49] untersuchten 2000 den ballonexpandierbaren Palmaz P308 Stent aus 316 L (Johnson & Johnson Comp., USA) mittels ABAQUS (SIMULIA, Dassault Systèmes, USA). Der Fokus lag auf der Untersuchung des Expansions- und Recoil-, Kollapsverhaltens unter Außendruck sowie der Dauerfestigkeit bei einem Wechseldruck von 100 mmHg sowie der Übertragbarkeit des methodischen Vorgehens für beliebige Stentdesigns und -werkstoffe. Neben der FEA unter Berücksichtigung großer Deformationen wurden FEA zusätzlich mit einem elastisch-plastischem Werkstoffverhalten durchgeführt. Als Lösungs-algorithmen dienten das Newton-Raphson- sowie das Riks-Verfahren. Die Ergebnisse der FEA zeigten eine Zunahme des Recoils (1,3 % - 2,2 %) und eine Abnahme des Shortenings (0,3 % - 0,6 %) mit abnehmendem Expansionsdurchmesser (12 mm - 8 mm). Bzgl. des Kollapsdruckes konnte eine akzeptable Abweichung zu den Experimenten von 5 % in Abhängigkeit des Kollapskriteriums (1,0 bar und 1,2 bar) erreicht werden. Bei der Dauerfestigkeitsanalyse ergab sich eine maximale Wechselspannung von 60 N/mm², die einem Drittel der Dauerfestigkeitsgrenze von 208 N/mm² für 316L entspricht.

Etave et al. [56] untersuchten 2001 ebenfalls am Palmaz-Schatz PS 154 sowie am Freedom Stent (Global Therapeutics Inc., CO, USA) die mechanische Charakteristik wie Expansion, Recoil, Kollapsdruck, Flexibilität u. a. mittels ABAQUS. Der notwendige Expansionsdruck lag bei dem Freedom Stent 2,8-mal höher. Der Recoil betrug im Vergleich 2,6 % zu 5,6 % beim PS 154. Die radiale Verformung unter Außenlast lag beim PS 154 zwischen 0,7 und 1,3 bar und beim Freedom Stent zwischen 0,2 und 0,7 bar.

Migliavacca et al. [115] untersuchten 2002 ebenfalls am Palmaz-Schatz Stent aus 316 LN mittels ABAQUS die Effekte der Stentwandstärke, des Metall-Arterie-Oberflächen-verhältnisses und des Designs auf das Expansions-, Recoil- und Kollapsverhalten. Dabei wurden große Deformationen mit plastischem Werkstoffgesetz nach Mises-Hill mit isotroper Verfestigung angewendet. Mit sinkendem Oberflächenverhältnis stieg der radiale und longitudinale Recoil, während der Effekt des „dog-boning“ verringert wird.

Weitere Untersuchungen fanden 2008 in der Idealisierung der Stentmodelle zur Reduzierung der Rechenzeiten unter Berücksichtigung realitätsnahen Verformungsverhaltens statt [58]. So befassen sich De Beule et al. [42] mit dem Einfluss der Ballonfaltung auf das Expansionsverhalten koronarer Stents. Die resultierenden Ergebnisse zeigen eine gute qualitative sowie quantitative Übereinstimmung mit den Herstellerexperimenten.

Seit 1994 werden am IBMT der Universität Rostock FEA zur Untersuchung des strukturmechanischen Verhaltens von Metallstent und Polymerstents durchgeführt. H. Martin et al. [111] evaluierte verschiedene Stententwürfe unter Berücksichtigung der Plastizierung bei Expansion sowie das Radialverhalten unter Außendruck mit ABAQUS.

Schlun et al. [142] untersuchten 2002 ballonexpandierbare Polymerstents unterschiedlichster Designs mittels FEA mit dem Ziel der Verbesserung der mechanischen Eigenschaften. Ebenfalls fanden einige Studien zur Verbesserung des verwendeten Polymers für ballonexpandierbare Polymerstents statt [15, 69, 104].

Expansions- und Kollapsverhalten ballonexpandierbarer Stents im Gefäß

Ebenfalls sind Publikationen zu FEA zu finden, in denen die Stent-Gefäß-Interaktion berücksichtigt wird. So berichten Lally et al. [97] 2005 über ihre FEA zur Stentimplantation in arteriosklerotischen Gefäßen am S7 (Medtronic AVE, USA) und NIR (Boston Scientific, USA). Die Arterie wurde als Zylinder mit lokaler achsensymmetrischer Stenose modelliert. Die FEA erfolgte mit Marc Mentat (MSC Software Corp., CA, USA). Das Werkstoffverhalten der Arterie wurde als hyperelastisch mit Mooney-Rivlin sowie als inkompressibel definiert. Die Stentwerkstoffe wurden linear elastisch mit 316L festgelegt. Der S7 zeigte geringere Spannungen in der sklerotischen Arterienwand im Vergleich zum NIR.

Gijssen et al. [65] simulierten 2008 die Stentimplantation des BX Velocity Stents (Cordis, Johnson & Johnson Comp., USA) mit einer Wandstärke von 100 µm und 140 µm sowie einer Länge von 13 mm im sklerotischen Gefäß. Die Gefäßmodellierung erfolgte anhand von IVUS-Aufnahmen mit anschließender Rekonstruktion im Programm Rhinoceros 2.0 (McNeel & Associates, IN, USA). Die Diskretisierung erfolgte in ANSYS (ANSYS, Inc., PA, USA) mit 10-Knoten-Tetraedern für das Gefäß und 3-Knoten-Schalenelemente für den Stent. Unter Berücksichtigung großer Deformationen, einem plastischem Stentwerkstoffverhalten nach von Mises-Hill mit Verfestigung sowie mit kinematischer Verfestigung für 316 L wurde das Problem in ABAQUS gelöst. Die Werkstoffkennwerte der Arterie wurden aus Zugversuchen genommen und als hyperelastisches isotropes Werkstoffverhalten definiert.

Ebenfalls wurden FEA zur Stent-Gefäß-Interaktion am Institut für Biomedizinische Technik der Universität Rostock durchgeführt. Die vorliegende Arbeit beschränkt sich jedoch auf die strukturmechanische nichtlineare FEA von dreidimensionalen Polymerstents. Untersucht

wird dabei der Einfluss des Stentdesigns, des Innendurchmessers, der Wandstärke, des Expansionsdurchmessers sowie des Lasertyps.

4.2 Vorgehensweise zur Erstellung des Berechnungsmodell des CORMERIC mit dem Design D16 und der Stentkonstruktion C5M11

Die Vorgehensweise zur Erstellung der Berechnungsmodelle des CORMERIC für die FEA wird am Beispiel des Design D16 erläutert. Die Beschreibung zur verwendeten Nomenklatur befindet sich im Abschnitt 3.3.3. Die Stentfertigung erfolgt mittels CO₂-Laser (C) aus einem getauchten Halbzeug mit einem Außendurchmesser von 1,7 mm und einer Wandstärke von 0,15 mm. Diese Stentkonstruktion ist für den Expansionsdurchmesserbereich von 3,0 - 3,5 mm (M) ausgelegt. In der FEA wird ein Stentsegment mit unterschiedlicher Stentlänge bzgl. der Modellierung im Zwei- bzw. Dreidimensionalen betrachtet.

Die Erstellung der Berechnungsmodelle erfordert die Idealisierung des physikalischen Problems hinsichtlich:

- des Werkstoffgesetzes mit den entsprechenden Werkstoffdaten,
- der Stengeometrie zur Diskretisierung und
- der Randbedingungen mit den berücksichtigten Lastfällen.

4.2.1 Werkstoffgesetz und Werkstoffkennwerte des Polymerblends

Zur Idealisierung des physikalischen Problems erfordert die FEA Annahmen zum Werkstoffverhalten. Für den Ballon wird ein linear elastisches Werkstoffgesetz mit einem E-Modul von 100 MPa und einer Querkontraktionszahl von 0,49 angenommen.

Die Schwierigkeit bei der Abbildung des viskoelastischen Werkstoffverhaltens des Blends PLLA/P(4HB) 77,5/22,5 % (w/w) liegt in der hinreichend genauen Abbildung durch ein geeignetes rheologisches Modell. Zu den rheologischen Grundmodellen gehören der Hookesche Körper (elastisch), der Newtonsche Körper (viskos) und der De-Saint-Venantsche Körper (plastisch). Die Nachbildung des viskoelastischen Verhaltens ist so durch eine Schaltungsanordnung von elastischen Elementen und viskosen Elementen möglich. Da die FEA jedoch als statisch durchgeführt wird, ist es zulässig die Zeitabhängigkeit, d. h. die geschwindigkeitsproportionale Werkstoffdämpfung zu vernachlässigen.

Der uniaxiale quasistatische Zugversuch (Abschnitt 3.4) ist somit beim Aufbau eines rheologischen Modells hinreichend. Weiterhin wird das Werkstoffverhalten als isotrop angenommen, so dass eine Richtungsunabhängigkeit des Werkstoffs vorliegt. So kann der Polymerblend mit einem linear-elastischen, ideal-plastischen Werkstoffverhalten mit isotroper Verfestigung angenommen werden. Grundlage bietet das differentielle Stoffgesetz nach

Prandtl/Reuß, das die Annahme beinhaltet, dass sich der Werkstoff im Verlauf der Belastungsgeschichte verfestigen kann. In der zeitunabhängigen, inkrementellen Form beschreibt das Gesetz das plastische Fließen. Die isotrope Verfestigung äußert sich in einer nominellen Spannungs-Dehnungs-Kurve mit einer zunehmenden Belastung in einer Vergrößerung der Fließspannung.

Für den Stent werden ein E-Modul von 1492 MPa und eine Querkontraktion von 0,45 verwendet (Abschnitt 3.4.2). Die Fließspannung beträgt 29,43 MPa und die Zugfestigkeit 198,84 MPa bei einer Reißdehnung von 1,7.

4.2.2 Modellgeometrie und Diskretisierung des Polymerstents

Die Vorgehensweise zur Ermittlung des Expansions-, Recoils- und Kollapsverhaltens bioabsorbierbarer Polymerstents wird am Beispiel, der am IBMT der Universität Rostock entwickelten Stentkonstruktion C5M5 (Abb. 29) beschrieben.

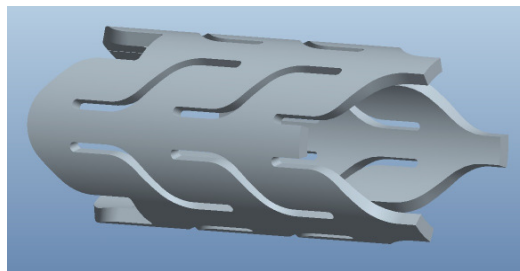


Abb. 29: Stentmodell mit der Stentkonstruktion C5M5 für die FEA.

Modellgeometrie und Diskretisierung für die zweidimensionale FEA

Bei der Voruntersuchung der grundsätzlichen Verwendbarkeit des Designs bietet die zweidimensionale (2D) FEA in einer frühen Entwicklungsphase wegen des geringeren numerischen Aufwandes erhebliche Vorteile.

Die Vorgehensweise unter Verwendung des 2D-Modells bis zur Diskretisierung in PATRAN ist in Abb. 30 veranschaulicht. Die Fläche wird mit einer globalen Elementkantenlänge von 0,05 mm mit Vier-Knoten-Elementen vernetzt.

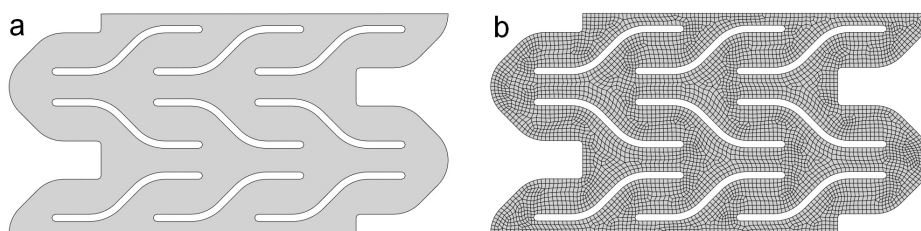


Abb. 30: 2D – Modellgeometrie (a) und diskretisierte Modellgeometrie unter Ausnutzung der Stentsymmetrie mit der Stentkonstruktion C5M6 für die zweidimensionale FEA.

Wesentliches Entscheidungskriterium auf der Basis der 2D FEA ist das Expansionsverhalten in einer Ebene. Dazu werden die Spannungen und plastische Dehnungen in den hoch

beanspruchten Stentbereichen betrachtet. Diese werden mit der Zugfestigkeit und der Reißdehnung aus dem experimentellen Zugversuch (Abschnitt 3.4) verglichen.

Modellgeometrie und Diskretisierung für die dreidimensionale FEA

Aufbauend auf den Ergebnissen der 2D-FEA wird das Design als CAD-Datei in ProEngineer (PTC, Needham, MA, USA) importiert und dort zu einem 3D Modell aufgerollt. Anschließend wird das aufgerollte Design in PATRAN importiert. Der Prozess wiederholt sich für die 3D FEA analog zur Vorgehensweise bei der 2D FEA (Abb. 31).

Die Stentmantelfläche wird mit einer globalen Elementkantenlänge von 0,05 mm bei Stents mit dem Innendurchmesser von 1,4 mm für den Expansionsbereich von 3,0 -3,5 mm (M) bzw. 0,025 mm bei Stents mit dem Innendurchmesser von 1,1 mm für den Expansionsbereich von 2,5 -3,0 mm (S) mit Vier-Knoten-Elementen vernetzt. Aufgrund der in den Radien zu erwartenden großen Verzerrungen erfolgt eine manuelle Netzverfeinerung mit etwa 10 bzw. 20 Elementen. Beim Aufrollen in ProEngineer behält die Mantelfläche einen Längspalt, der in PATRAN zu schließen ist, so dass eine geschlossene zylindrische, diskretisierte Mantelfläche entsteht, die anschließend radial um den Betrag der Wandstärke mit vier Elementen über die Wandstärke extrudiert wird. Die resultierenden Acht-Knoten-Hexaeder-Kontinuums-elemente C3D8 werden nun mit ihren Knoten neu nummeriert, um die Zuweisung der Randbedingungen zu erleichtern.

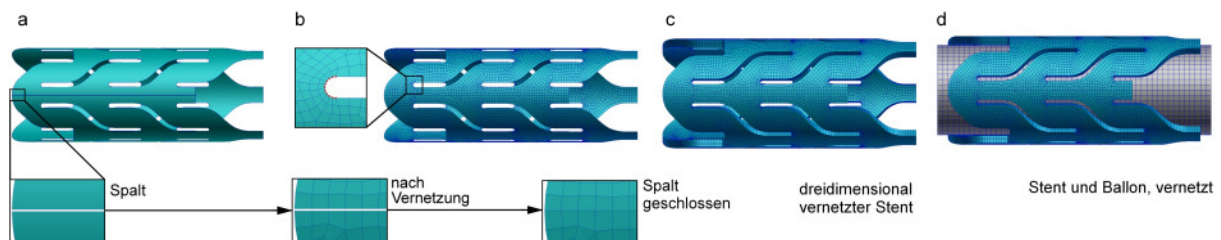


Abb. 31:3D – Vorgehensweise zur Modelldiskretisierung des CORMERIC mit der Stentkonstruktion C5M5. Importierte CAD-Datei (a), Vernetzung der Mantelfläche (b), radiale Extrusion des Flächennetzes (c) und diskretisiertes Gesamtsystem mit Ballon (grau) und Stent (blau) (d).

Anschließend erfolgt die Ballonmodellierung als Zylinder mit einem Durchmesser, der etwa 0,4 mm kleiner als der Stentinnendurchmesser sowie in Längsrichtung beidseitig etwa 0,2 mm länger ist. So wird die problemlose Berechnung der initialen Kontaktfläche zwischen Ballon und Stent ermöglicht. Zur Diskretisierung des Ballons werden Vier-Knoten-Schalenelemente S4R5 mit einer globalen Kantenlänge von 0,1 mm bei Stents mit einem Innendurchmesser von 1,4 mm bzw. 0,05 mm bei Stents mit einem Innendurchmesser von 1,1 mm verwendet.

4.2.3 Randbedingungen für das Stentmodell

Wesentliche Einflüsse der klinischen Prozedur zur Stentimplantation finden in der FEA in Form von Randbedingungen Berücksichtigung. Zusätzlich sind die Randbedingungen zur Entsingularisierung der Systemmatrix notwendig. Folgende wesentliche Belastungen des Stents werden als Lastfälle erfasst, die ebenfalls im Experiment Berücksichtigung finden:

- Stentexpansion mittels Ballonkatheter auf den nominellen Expansionsdurchmesser,
- Stententlastung durch Ballonkatheterdeflation und
- Stentbelastung durch einen radialen, hydrostatischen Außendruck.

Definition der Randbedingungen für die zweidimensionale FEA

In der 2D FEA werden ausschließlich die Stentexpansion und die Stententlastung simuliert, um einen Überblick zum Expansionsverhalten des Stents sowie zu den Orten maximaler Spannungen und Verformungen zu erhalten. Ebenfalls wird auf die Modellierung des Ballons verzichtet. Es werden zwei Randbedingungen zur Lagerung und eine zur Verschiebung definiert:

- Der Stent wird entlang seiner Längsachse aufgeschnitten und abgerollt. An dem einen Schnittende wird die Stentverschiebung aller Knoten in Richtung des anderen Endes verhindert.
- An einem Knoten wird zusätzlich die Verschiebung in Stentlängsrichtung behindert.
- Am anderen Schnittende wird eine Verschiebung u aufgebracht und somit die
- Expansion simuliert. Der Betrag der Verschiebung u (Formel 8) ergibt sich aus der Differenz des Stentumfangs im expandierten Zustand und im expandierten Referenzumfang:

$$u = \pi * d_{Expansion} - \pi * d_{Referenz} \quad (8)$$

- Die Verschiebung wird zur Simulation der Stententlastung wieder auf Null gesetzt.

Definition der Randbedingungen am Ballon für die dreidimensionale FEA

Bzgl. des Ballons werden zwei Verschiebungsrandbedingungen definiert, während die tangentialen und axialen Verschiebungen des Ballons behindert werden:

- Ballonexpansion auf den Zieldurchmesser $d_{B,Expansion} = 3,0 \text{ mm}$ bzw. $3,5 \text{ mm}$ durch die Verschiebung $u_{B,1}$ (Formel 9) bei gleichzeitiger Behinderung der tangentialen $u_{B,2}$ und longitudinalen Verschiebung $u_{B,3}$:

$$u_{B,1} = \frac{d_{B,Expansion}}{2} - d_{B,Referenz} \quad (9)$$

- Ballondeflation und daraus resultierende Stententlastung durch Zurücksetzen der radialen Verschiebung auf Null $u_{B,1}$ bei gleichzeitiger Behinderung der tangentialen $u_{B,2}$ und longitudinalen Verschiebung $u_{B,3}$.

Definition der Kontaktrandbedingung für die dreidimensionale FEA

Die Übertragung der radialen Verschiebung des Ballons während seiner Expansion auf den Stent wird durch eine Kontaktrandbedingung realisiert. Kontaktflächen sind dabei die Flächen der Schalenelemente der Ballonaußenseite und die Seiten der Hexaederelemente der Stentinnenfläche. Es ergibt sich ein Oberflächen zu Oberflächen Kontakt, bei dem der Ballon als Master und der Stent als Slave festgelegt ist.

In Abhängigkeit des Modells sind folgende Parameter der Kontaktdefinition zu adaptieren:

- Finite sliding bzw. small sliding,
- Glättungsfaktor zur Glättung der am Kontakt beteiligter Oberflächen und
- die Reibung zwischen den Kontaktflächen.

Grundsätzlich wird die Kontaktdefinitionsoption mit finite sliding gewählt. Dabei werden endliche Verschiebungen zwischen den Kontaktpartnern erlaubt, so dass die Struts am Ballon gleichmäßig anliegen. Treten jedoch während der FEA Konvergenzprobleme auf, wird zur Vereinfachung der Berechnung die Kontaktdefinitionsoption von finite sliding auf small sliding geändert. Bei dieser Definition werden nur kleine Relativbewegungen zwischen den Kontaktpartnern zugelassen, die jedoch zu atypischen Verdrehungen und Verformungen der Struts führen, die im Experiment nicht beobachtet werden.

Ebenfalls zu Konvergenzproblemen können Diskontinuitäten am Übergang zweier Elemente des Masters führen. Diese können durch eine Glättungsfunktion behoben werden. Der Grad der Glättung wird durch den Glättungsfaktor α im Bereich von Null bis 0,5 festgelegt.

Bei dem Design D1 wird die Berücksichtigung der Reibung erforderlich, da nur so ein atypisches Ausbeulen der Struts bei Expansion verhindert werden kann. Der Reibkoeffizient μ liegt dabei im Bereich zwischen Null und Eins. Vorzugsweise ist der kleinste, ein Ausbeulen der Struts verhindernde Reibkoeffizient, zu wählen.

Definition der Randbedingungen am Stent für die dreidimensionale FEA

Der Stent als Starrkörper besitzt translatorische sowie rotatorische Freiheitsgrade bzgl. der longitudinalen Achse z , der radialen Achse p sowie der tangentialen Achse φ . Die Randbedingungen sind so zu wählen, dass Starrkörpermoden unterbunden werden bei gleichzeitig realitätsnaher Umsetzung des Verformungsverhaltens bei Stentexpansion, Stententlastung und Stentbelastung durch einen radialen Außendruck.

Zunächst erfolgt die Behinderung der axialen Verschiebungen u_z an einem Schnittende (Symmetrie-RB), so dass sich der Stent frei entfalten kann, ohne sich dabei entlang der Stentlängsachse zu verschieben.

Weiterhin werden tangential Translationen und Rotationen um die longitudinale Achse (z) durch die Behinderung radialer u_p (radiale RB) und tangentialer Verschiebungen u_ϕ einzelner Knoten am Schnittende (tangentiale RB) behindert.

Für die Stentbelastung mit einem radialen Außendruck wird eine radiale Druckrandbedingung (Druck-RB) auf die äußere Stentmantelfläche aufgebracht, um die radiale Belastung durch das Gefäß auf den Stent zu simulieren. Die Gesamtlast wird dabei mit $0,15 \text{ N/mm}^2$, die schrittweise aufgebracht wird, festgelegt.

An den freien Enden bzw. Schnittenden werden atypische Verformungen sowie Verdrehungen durch die Festlegung von Zwangsbedingungen (MPC) verhindert. Bei der verwendeten Zwangsbedingung werden die Verschiebungen entlang der longitudinalen Achse z, der radialen Achse p sowie der tangentialen Achse ϕ von mindestens einem abhängigen Knoten a ($a = 1 \dots n$), den Verschiebungen eines unabhängigen Knotens b gleichgesetzt. Die Rotationsfreiheitsgrade bleiben dabei unabhängig voneinander. So wird gewährleistet, dass die Querschnitte eben bleiben und sich nicht verwölben.

4.2.4 Lastfälle für die Finite-Elemente-Analyse

Ein ballonexpandierbarer Stent durchläuft bei der Implantation verschiedene Belastungen. Angefangen bei dem Crimpen des Stents (gilt nur für crimpbare Stents) auf den Ballonkatheter, bei der Implantation die Biege- und Schubbelastungen bei Passage der Arterien bis zur stenosierten Arterie. Anschließend folgt die Expansion durch den Ballon, nach der Entlastung durch den Ballon folgt die Belastung durch das Gefäß und den Blutfluss. In dieser Arbeit wird der Fokus auf folgende Lastschritte (Abb. 32) gelegt:

- Stentexpansion durch Ballonexpansion auf 3,0 mm bzw. 3,5 mm,
- Stententlastung durch Ballondeflation und
- Stentbelastung durch radialen Außendruck auf die expandierte Stentmantelfläche.

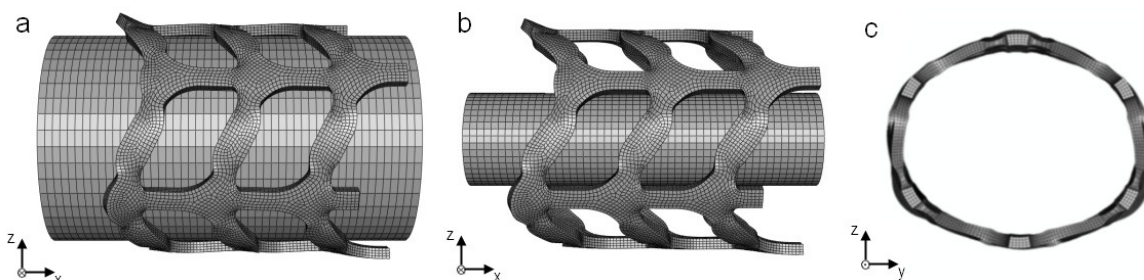


Abb. 32: Simulierte Lastfälle in der FEA im globalen Koordinatensystem: Stentexpansion (a), Stententlastung (b) und Stent unter radialem Außendruck (c).

Ebenfalls wird ein Dummy-Lastschritt definiert, um die Kontaktbedingung zwischen Ballon und Stent nach erfolgtem elastischen Recoil zu entfernen, so dass der Stent unbeeinflusst auf die radiale Druckbelastung reagieren kann. Es ergeben sich die in Tab. 15 aufgeführten Zuordnungen der Randbedingungen zu den Lastfällen.

Lastfall	Ballon	Kontakt	Stent MPC	Radiale RB [mm]	Tangentiale RB [mm]	Symmetrie-RB [mm]	Druck-RB [N/mm ²]
Stentexpansion	$u_p = d_{B,Expansion} - d_{S,außen}$ $d_{B,Expansion} = 3,0 \text{ mm}$ bzw. $3,5 \text{ mm}$	x	PIN	$u_p = 0$	$u_\varphi = 0$	$u_z = 0$	-
Stententlastung	$u_p = 0$	x	PIN	$u_p = 0$	$u_\varphi = 0$	$u_z = 0$	-
Dummy	$u_p = 0$	-	PIN	$u_p = 0$	$u_\varphi = 0$	$u_z = 0$	-
Stentbelastung durch radialen Druck	$u_p = 0$	-	PIN	$u_p = 0$	$u_\varphi = 0$	$u_z = 0$	0,15

Tab. 15: FEA – Lastfälle mit den zugehörigen Randbedingungen und Kontakt.

Bei der nichtlinearen FEA in ABAQUS werden die inkrementell iterativen Verfahren nach Newton-Raphson und Riks verwendet. Am Anfang jeden Inkrementes wird in ABAQUS der Stand der Kontaktinteraktion überprüft bevor die Kräfte- und Momentengleichgewichte gebildet werden. Ggf. werden Zwangsbedingungen durch ABAQUS zur Korrektur des Kontaktes definiert und Unstetigkeitsiterationen durchgeführt. Bei Betrachtung der Gesamtanzahl der Iterationen mit Trennung der Gleichgewichts- bzw. Unstetigkeitsiterationen ist erkennbar, wie gut die FEA konvergiert [5].

Zur Lösung des nichtlinearen Stabilitätsproblems im Lastschritt Kollaps wird der Riks-Algorithmus verwendet. Nichtlineare Stabilitätsprobleme können statisch oder quasistatisch gelöst werden. Innerhalb dieser Arbeit erfolgt eine statische FEA, dabei ist zu berücksichtigen, dass Instabilitätspunkte aufgrund der Berechnung des Lösungspfades nicht exakt berechnet werden können. Die statischen Gleichgewichtslagen bei auftretenden Instabilitäten in der Struktur werden ermittelt, wobei bei Instabilitätspunkten keine eindeutige Zuordnung des Verformungszustandes zu einem Lastniveau erfolgen kann. Die maximale Last wird proportional im Verlauf des Lastschrittes aufgebracht und der Lastproportionalitätsfaktor wird protokolliert [13].

4.3 Auswertung der Finite-Elemente-Analyse

Die FEA dient der Beurteilung der Spannungs-Dehnungs-Verteilung in der ballonexpandierbaren Stentkonstruktion, zur Untersuchung des Verformungsverhaltens des Stents bei Ballonexpansion und –deflation sowie unter radialem Außendruck. Als charakteristische Stentkennwerte werden der elastische Recoil nach Ballondeflation und der Kollapsdruck unter steigender radialer Außenlast bestimmt.

Die Auswertung der FEA erfolgt mit dem Postprozessor ABAQUS CAE (SIMULIA, Dassault Systèmes, USA). Dabei werden die mechanischen Stentkennwerte:

- elastischer Recoil nach der Ballondeflation und
- Kollapsdruck unter radialer Außenlast bestimmt.

Ebenfalls wird in der 3D FEA das Verformungsverhalten der Stentkonstruktion unter radialem Außendruck betrachtet. So können Rückschlüsse auf Strukturinstabilitäten erkannt werden. Unter Auswertung der von Mises Vergleichsspannungen und der damit assoziierten plastischen Vergleichsdehnungen können die maximalen von Mises Vergleichsspannungen und plastischen Vergleichsdehnungen lokalisiert werden und dort Designveränderungen zur Reduzierung dieser vorgenommen werden.

4.3.1 Ermittlung mechanischer Stentkennwerte bei der Finite-Elemente-Analyse

Ermittlung des elastischen Recoils

In Anlehnung an die DIN EN ISO 25539-2:2009-01 wird der elastische Recoil in der FEA als prozentuale Außendurchmesseränderung bzw. Radiusänderung eines Stents nach der Entlastung durch die Ballondeflation $d_{S,Entlastung}$ ($r_{S,Entlastung}$) im Vergleich zum expandierten Zustand bei Nenndruck des Ballons $d_{S,Expansion}$ ($r_{S,Expansion}$) definiert (Formel 10 bzw. 11).

$$Elastischer\ Recoil = \left(\frac{d_{S,Expansion} - d_{S,Entlastung}}{d_{S,Expansion}} \right) * 100 \quad [\%] \quad (10)$$

$$Elastischer\ Recoil = \left(\frac{r_{S,Expansion} - r_{S,Entlastung}}{r_{S,Expansion}} \right) * 100 \quad [\%] \quad (11)$$

Für die 2D FEA ergibt sich dabei der elastische Recoil aus dem Verhältnis des abgewickelten Stents im expandierten $a_{S,Expansion}$ und im entlasteten Zustand $a_{S,Entlastung}$ (Abb. 33). Für die 3D FEA wird wegen des bekannten Verhältnis vom Radius zum Durchmesser ($d = 2*r$) die Radiusänderung untersucht.

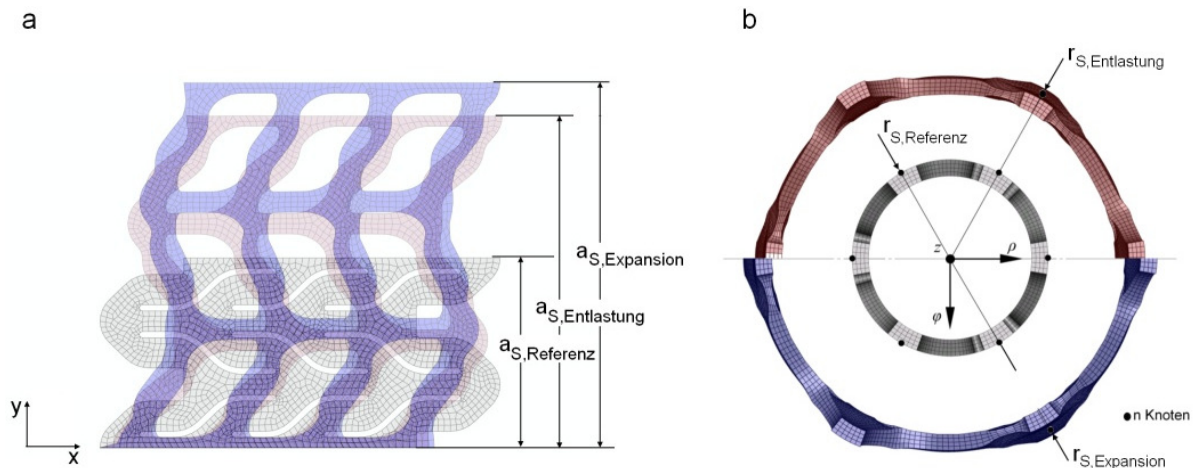


Abb. 33: Zweidimensionales (a) und dreidimensionales Modell (b) mit der Stentkonstruktion C5M6 (a) bzw. C5M5 (b) zur Ermittlung der Stentabmessung im Referenzzustand, vor Expansion (grau), bei Expansion (blau) und nach Entlastung (rot).

Der Außenradius des Stents im expandierten Zustand $r_{S,Expansion}$ (Formel 12) wird aus den gemittelten Radialverschiebungen bei Expansion $\bar{u}_{S,Expansion}$ für n Knoten bzgl. des Stentaußendurchmessers vor der Expansion $r_{S,Referenz}$ wie folgt bestimmt:

$$r_{S,Expansion} = \bar{u}_{S,Expansion} + r_{S,Referenz} = \frac{\sum_{i=1}^n u_{S,Expansion}}{n} + r_{S,Referenz} \quad (12).$$

Der Außenradius des Stents im entlasteten Zustand $r_{S,Entlastung}$ (Formel 13) wird aus den gemittelten Radialverschiebungen bei Entlastung $\bar{u}_{S,Entlastung}$ für n Knoten bzgl. des Stentaußendurchmessers vor der Expansion $r_{S,Referenz}$ wie folgt bestimmt:

$$r_{S,Entlastung} = \bar{u}_{S,Entlastung} + r_{S,Referenz} = \frac{\sum_{i=1}^n u_{S,Entlastung}}{n} + r_{S,Referenz} \quad (13).$$

Ermittlung des Kollapsdruck unter radialer Last

Der Kollapsdruck p_K ist der radial auf der Stentmantelfläche wirkende Außendruck $p_S(t)$, bei dem ein Strukturversagen eintritt (Abb. 34). Im Kollaps-Lastschritt wird der Außendruck schrittweise in einer Zeit t ($0 \leq t \leq 1$) aufgebracht und die Druck-Verschiebungs-Kurven in n Knoten bestimmt.

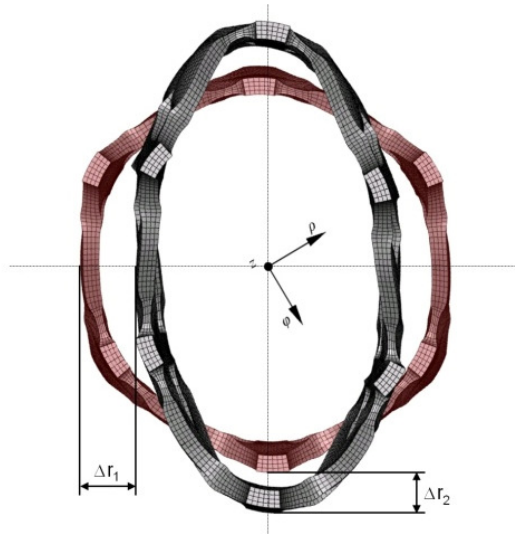


Abb. 34: 3D FEA - Veranschaulichung der Kollapsermittlung bei der Stentkonstruktion C5M5 mit lokalem zylindrischem Koordinatensystem. Stententlastung (rot) nach Ballondeflation und Radiusänderungen Δr_1 und Δr_2 unter radialer Druckbelastung (grau).

Die Bestimmung der Radiusänderung des Stents Δr_1 (Formel 14) und Δr_2 (Formel 15) zum Zeitpunkt t ergeben sich aus den radialen Verschiebungen $u_s(p(t))$ der n Knoten entlang zweier senkrecht zueinander verlaufender Achsen nach:

$$\Delta r_1 = \frac{\sum_{i=1}^n u_{1,s}(t)}{n} + r_{S,Referenz} - r_{S,Entlastung} \quad (14)$$

$$\Delta r_2 = \frac{\sum_{i=1}^n u_{2,s}(t)}{n} + r_{S,Referenz} - r_{S,Entlastung} \quad (15)$$

Der auf die Außenfläche des Stents wirkende Druck $p_s(t)$ zum Zeitpunkt t (Formel 16) ergibt sich aus dem Lastproportionalitätsfaktor LPF, der im Modell definierten maximalen Last (DLOAD) in bar und dem Verhältnis der Stentaußenfläche A_s zur Gefäßinnenfläche A_G :

$$p_s(t) = \frac{A_s}{A_G} * LPF * DLOAD = \frac{A_s}{2 \pi * r_{S,Entlastung} * l_{S,Entlastung}} * LPF * DLOAD \quad (16)$$

Das hier untersuchte Polymerstentsegment mit der Stentkonstruktion C5M6 (2D) bzw. C5M5 (3D) wird mit folgenden Abmessungen untersucht:

- Stentaußendurchmesser von 1,7 mm (6 F),
- Stentwandstärke: 0,150 mm und
- Stentlänge: 5,46 mm (2D FEA) und 4,69 mm (3D FEA).

Ergebnisse der zwei- bzw. dreidimensionalen FEA

Die untersuchten Polymerstentsegmente werden auf einen nominellen Ballondurchmesser von 3,0 mm expandiert. Es ergeben sich folgende Werte für die 2D bzw. 2D FEA:

- 2D: Recoil = 9,3 %,
- 3D: Recoil = 3,6 % und Kollapsdruck = 0,84 bar.

4.3.2 Ermittlung des Verformungsverhaltens unter radialem Außendruck

In der 3D FEA wird das Verformungsverhalten des Stents unter radialem Außendruck untersucht. Dabei wird die Strukturinstabilität betrachtet, die sich durch verschiedene Verformungszustände äußert. Die Instabilität induziert lokale Biegebeanspruchungen in die Struts, die zu nicht zirkulärer Verformung mit gleichzeitiger Reduzierung des Innenlumens führen. Folgende kritische mit einem Versagen assoziierte Verformungszustände des Stents sind zu beobachten (Abb. 35):

- Stent mit einem deltaförmigen oder ovalen Querschnitt.
- Stent mit einer gleichmäßigen Durchmesserreduzierung und kreisförmigen Querschnitt.

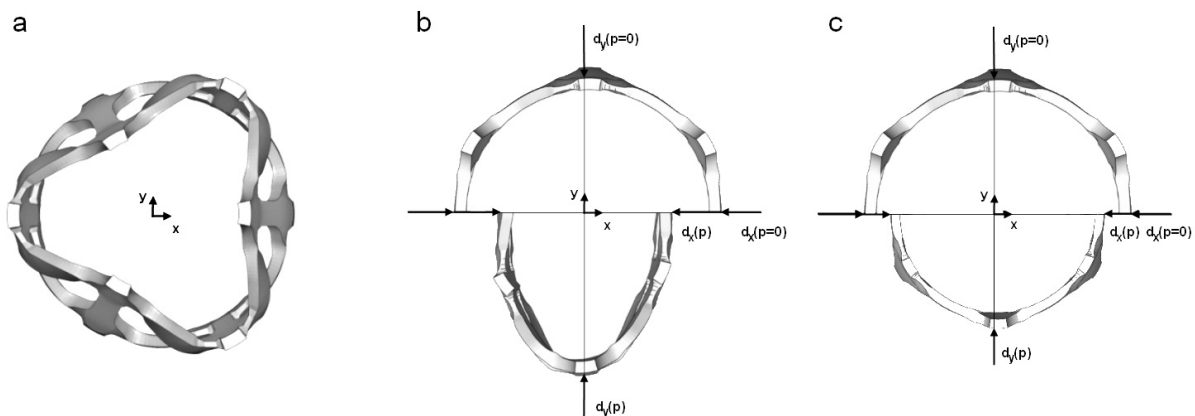


Abb. 35: Mögliche Verformungsverhalten der Stentkonstruktion C5M5 unter radialem Außendruck. Stent mit deltaförmigen (a), ovalem (b) und kreisförmigen (c) Querschnitt im globalem Koordinatensystem.

Folglich muss das Verformungsverhalten des Stents in ein Strukturversagen und in eine elastische Rückfederung unterschieden werden. Zur Auswertung des Verformungsverhaltens werden jedoch nur die FEA mit ovalem bzw. kreisförmigem Stentquerschnitt berücksichtigt. Lediglich bei der Stentovalisierung ist ein spontanes Strukturversagen über die gesamte Stentlänge zu beobachten. Der Stent ovalisiert bis schlagartig ein Strukturversagen durch Knicken der Struts auftritt.

Für beide Fälle sollte die Durchmesser- bzw. Radiusreduzierung nicht weniger als 50 % betragen. In Anlehnung an die Abstufung bei den Stenosegraden werden eine Verminderung des Stentaußendurchmessers um 10 % und 25 % ebenfalls betrachtet. Dieses Kriterium ist

für das Verformungsverhalten mit ovalem Querschnitt nicht ausreichend, so dass die Werte der Druck-Radiusänderung zusätzlich herangezogen werden (Abb. 36).

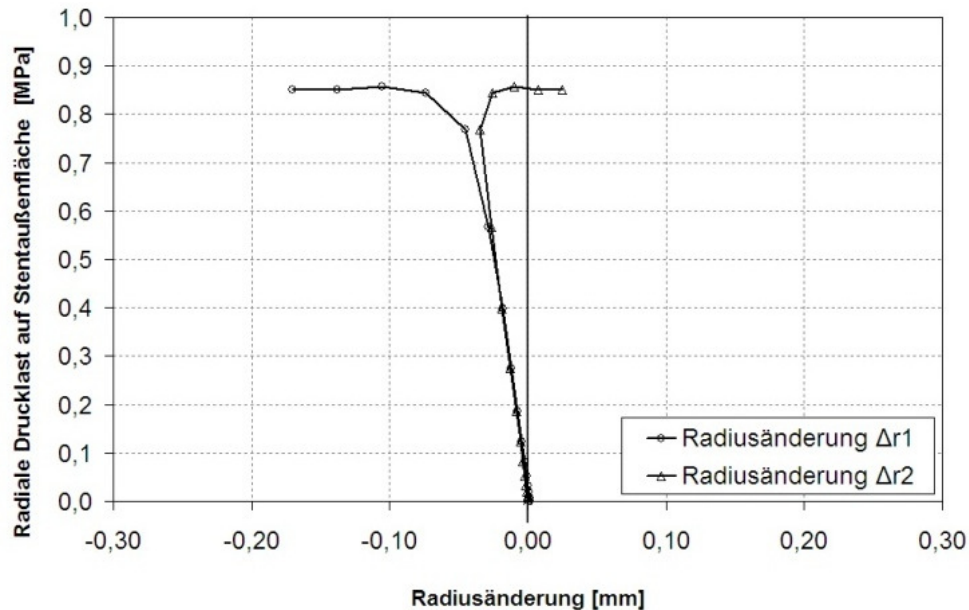


Abb. 36: 3D FEA – Last-Radiusänderungs-Kurve
bei der Stentkonstruktion C5M5 unter radialem Außendruck.

Die Betrachtung der radialen Drucklast auf die Stentaußenfläche über die Radiusänderung zeigt eine geringe Zunahme der Radiusänderung bei gleichzeitig stark zunehmendem Druck. Nach Erreichen eines kritischen Druckes steigt die Radiusänderung bei gleichzeitig konstant bleibendem Druck. Dieser wird als Kollapsdruck definiert. Die Steifigkeit der Stentkonstruktion ist nun im Vergleich zum vor dem Erreichen des Kollapsdruckes kleiner.

Zur einheitlichen und automatisierten Auswertung der vorliegenden Druck-Radiusänderungswerte aus der FEA wurde eine Routine in MATLAB 2008 a (The MathWorks, Inc., MA, USA) geschrieben. Die Routine bildet das quadratische Mittel der Radiusänderung (ΔQM), um davon die grafische Differentiation zu bilden. Tritt ein Strukturversagen auf, so weist die grafische Differentiationskurve einen Peak auf. Ebenfalls werden die festgelegten Abstufungen von 10 %, 25 % und 50 % des Stentaußendurchmessers berechnet. Anschließend erfolgt die grafische Auswertung der Druck-Radiusänderungswerte.

Die Radiusänderung der Stentkonstruktion C5M5 bei einem Expansionsdurchmesser von 3,0 mm liegt unterhalb von 10 %, danach liegt kein Versagen des Polymerstents vor. Die Kurve zeigt eine geringe Zunahme der Radiusänderung bei gleichzeitig stark zunehmendem Druck. Nach Erreichen des Kollapsdruckes, steigt die Radiusänderung stark bei gleichzeitig konstant bleibendem Druck. Der Kollapsdruck, der durch den Peak der grafischen Differentiation des quadratischen Mittels der Radiusänderung gekennzeichnet ist, beträgt 0,85 bar. Die Stentkonstruktion C5M5 versagt demnach bei einem radialen Außendruck von 0,85 bar und erscheint für weitere experimentelle Untersuchungen als geeignet.

4.3.3 Ermittlung der Vergleichsspannung und der Vergleichsdehnung

Der Stent unterliegt bei der Ballonexpansion, nach der Ballondeflation und während der Beanspruchung durch den radialen Außendruck einem mehrachsigen Spannungszustand. Dadurch ist ein direkter Vergleich zwischen den Stentbeanspruchungen und den experimentell bestimmten Werkstoffkennwerten nicht möglich. Die Verwendung von Festigkeitshypothesen bei denen eine Vergleichsspannung berechnet wird, die den Gesamtspannungszustand repräsentiert, erlaubt jedoch den Vergleich.

Die Festigkeitshypothese berücksichtigt einen bestimmten Versagensmechanismus, dessen bezeichnende Spannung durch die Vergleichsspannung und durch den Werkstoffkennwert beschrieben wird. Dies erfordert die Abstimmung der Festigkeitshypothese auf die Versagensart. Während die Schubspannungs- und Gestaltänderungshypothese zähe Werkstoffe infolge von Gleitbeanspruchungen beschreiben, werden bei der Normalspannungshypothese spröde Werkstoffe bei Erreichen einer Trennbeanspruchung berücksichtigt [74, 89]. Durch Betrachtung der Vergleichsspannung kann das Tragverhalten eingeschätzt werden. Die Berechnung der Vergleichsspannung erfolgt aus den drei Hauptspannungen $\sigma_1 \geq \sigma_2 \geq \sigma_3$ des im Allgemeinen dreiachsigen Spannungszustandes und wird anschließend mit den Werkstoffkennwerten verglichen.

In der vorliegenden Arbeit wird zur Beurteilung der Verformungen die Gestaltänderungshypothese verwendet, die sich ursprünglich von der Fließbedingung nach von Mises ableitet. Nach dieser tritt ein Versagen durch Fließen ein, wenn die Vergleichsspannung die Streckgrenze (Zugfestigkeit) erreicht. Das Fließen eines isotropen Körpers ist dabei von der Lage des Koordinatensystems unabhängig und der hydrostatische Spannungszustand, bei dem alle Spannungen gleich groß sind, liefert keinen Beitrag zum Fließen [89]. Beim Eintreten des Fließens kann von der Gesamtanstrengung des Werkstoffs ausgegangen werden. Die dissipierte plastische Formänderungsenergie stellt wegen der Invarianz gegenüber der Hauptrichtungsänderungen des Spannungsdeviators ein objektives Maß dar [139]. Bei zähen Werkstoffen stimmen die Vergleichsspannungen mit den experimentellen Werkstoffkennwerten am besten überein. In Hauptspannungen ausgedrückt lautet die Vergleichsspannung σ_{vGH} (Formel 17) nach der Gestaltänderungshypothese wie folgt:

$$\sigma_{vGH} = \frac{1}{\sqrt{2}} \sqrt{(\sigma_1 - \sigma_2)^2 + (\sigma_2 - \sigma_3)^2 + (\sigma_3 - \sigma_1)^2} < \sigma_F. \quad (17)$$

Ziel der Betrachtung ist die Lokalisierung der Orte und des Betrages maximaler von Mises Vergleichsspannungen und der damit assoziierten plastischen Vergleichsdehnungen (PEEQ). Aufgrund der zu erwartenden hohen Spannungen und Deformationen im Kollaps-

Lastschritt wegen des Strukturversagens, beschränkt sich die Auswertung hier auf die Lastschritte:

- Stentexpansion durch Ballonexpansion (2D und 3D FEA) und
- Stententlastung durch Ballondeflation (3D FEA).

Ergebnisse der zweidimensionalen FEA

Die Spannungsverteilung über das Stentsegment mit der Stentkonstruktion C5M6 bei der 2D FEA zeigt Abb. 37. In den kleineren Radien treten aufgrund der hohen Zugbeanspruchung bei der Expansion Spannungsspitzen auf, die mit Maxima der plastischen Vergleichsdehnungen assoziiert werden. Die maximale von Mises Vergleichsspannung beträgt bei der Stentexpansion auf 3,0 mm 81 MPa und fällt nach Entlastung auf 12 MPa ab. Es wird eine plastische Vergleichsdehnung von 1,06 erreicht. Die experimentelle Zugfestigkeit von 198 MPa und die Reißdehnung von 1,7 werden nicht überschritten.

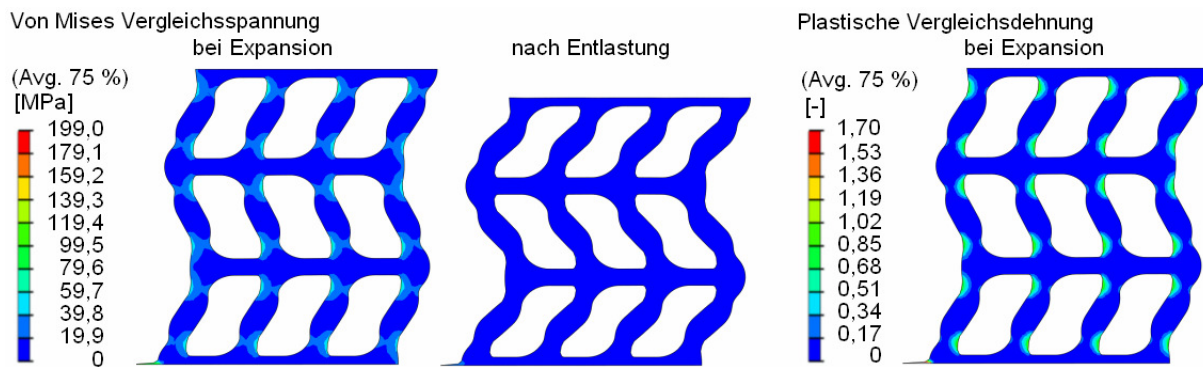


Abb. 37: 2D FEA – Verteilung der von Mises Vergleichsspannung und der plastischen Vergleichsdehnung bei einem halben Polymerstentsegment mit der Stentkonstruktion C5M6 unter Symmetrienausnutzung.

Ergebnisse der dreidimensionalen FEA

Die Spannungsverteilung in der 3D FEA der Stentkonstruktion C5M5 zeigt Abb. 38. Auch hier treten in den kleineren Radien, d. h. den auf Zug beanspruchten Bereichen, Spannungsspitzen auf. Die maximale von Mises Vergleichsspannung beträgt 174 MPa bei Stentexpansion auf den nominalen Ballondurchmesser von 3,0 mm, die nach der Stententlastung auf 46 MPa sinkt. Die Zugfestigkeit des Polymerblends von 198 MPa wird nicht überschritten. Die plastische Vergleichsdehnung erreicht in den kleinen Radien einen Wert von 1,7, der auf dem Niveau der experimentell ermittelten Reißdehnung des Polymerblends liegt. Die Überschreitung der maximalen Dehnung von 1,7 würde im Experiment zu Anrissen führen, die wiederum zum Reißen des Stents führen können und somit zum Stentversagen. Die hohen Beanspruchungen müssen durch Veränderungen im Design reduziert werden, wodurch sich ein Forschungsbedarf bzgl. innovativer Designs und Werkstoffe ergibt.

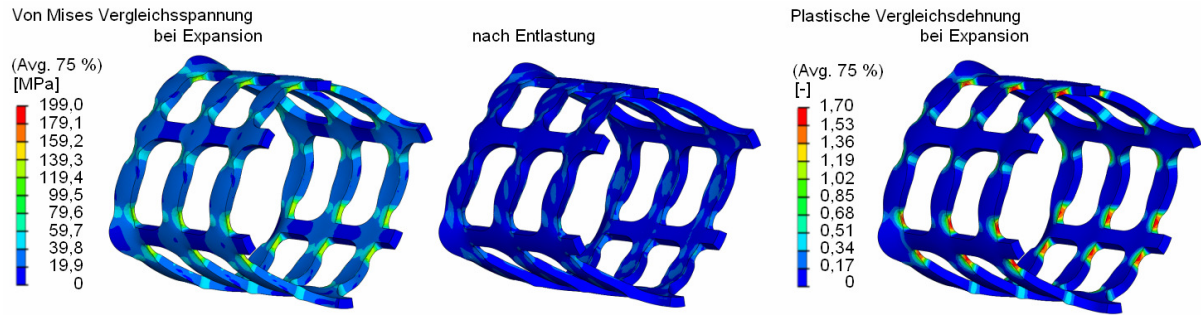


Abb. 38: 3D FEA – Verteilung der von Mises Vergleichsspannung und der plastischen Vergleichsdehnung bei einem Polymerstentsegment mit der Stentkonstruktion C5M5 unter Symmetrienausnutzung.

Zur Betrachtung der von Mises Vergleichsspannung und der plastischen Vergleichsdehnung in den kleineren Radien, d. h. den auf Zug beanspruchten Bereichen, wird ein normierter Knotenpfad entlang eines Stentstruts (Abb. 39) definiert.

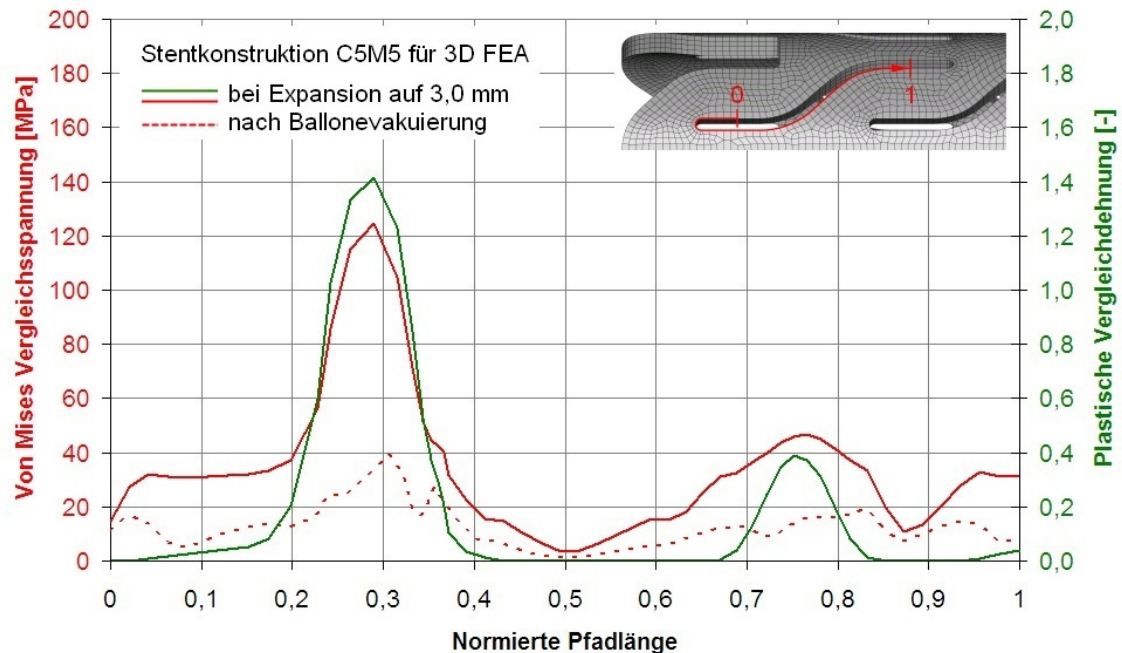


Abb. 39: 3D FEA – Von Mises Vergleichsspannung (rot) und plastische Vergleichsdehnung (grün) entlang eines normierten Pfades. Stentkonstruktion C5M5: Design D16, gefertigt mit CO_2 -Laser, Expansionsdurchmesser: 3,0 mm, Stentlänge: 5 mm.

Die Ergebnisse der 2D bzw. 3D FEA zeigen ähnliche Spannungsverteilungen und Orte mit maximalen Spannungen und plastischen Dehnungen. Die maximale von Mises Vergleichsspannung der 3D FEA ist jedoch etwa doppelt so groß wie die der 2D FEA. Die plastische Vergleichsdehnung ist etwa um ein Drittel größer. Während folglich die 3D FEA ein Versagen im Experiment in Form von Anrissen in den hoch beanspruchten Bereichen des Polymerstentsegments ergibt, zeigt die 2D FEA lediglich Risikobereiche auf. Die 2D FEA sollte somit als Orientierung dienen und stets mit einer 3D FEA belegt werden.

4.4 Beurteilung der Stentkonstruktion im Experiment

Zur experimentellen Validierung und wegen vorhandener Unsicherheiten bei der FEA, die durch die getroffene Idealisierung des physikalischen Problems entstehen, werden Stents ($n = 10$) mit der Stentkonstruktion C5M11 gefertigt. Folglich werden Stents mit einer Länge von 11 mm betrachtet. Diese werden mit dem CO₂-Laser aus einem Halbzeug mit einem Außendurchmesser von 1,7 mm und einer Wandstärke von 0,15 mm gefertigt. Die Stents sind für den Expansionsdurchmesserbereich von 3,0 - 3,5 mm ausgelegt.

Die Stents werden nach DIN EN ISO 25539-2:2009-01 untersucht und die mechanischen Stentkennwerte elastischer Recoil und Kollapsdruck ermittelt. Weiterhin wird ein Stent morphologisch mit Hilfe der Rasterelektronenmikroskopie besonders in den hochbeanspruchten Bereichen hinsichtlich auftretender Anrisse oder Risse untersucht.

4.4.1 Experimentelle Überprüfung des Expansionsverhaltens

Elastischer Recoil

Für die Untersuchung des Expansionsverhaltens und zur Bestimmung des elastischen Recoils wird ein am IBMT Rostock entwickelter Prüfstand verwendet. Unter Benutzung eines Zwei-Achsen-Laserscanners (1), ODAC 32XY (Zumbach Elektronik GmbH, Deutschland) werden die Untersuchungen kontaktfrei durchgeführt (Abb. 40).

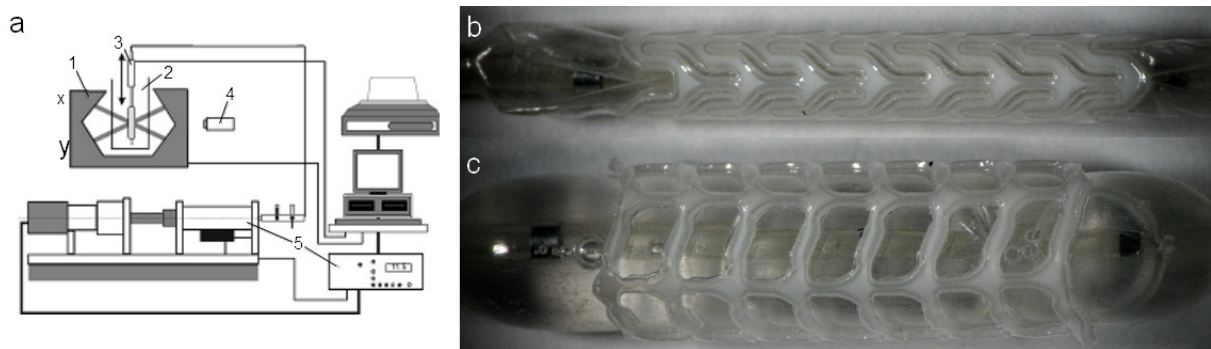


Abb. 40: Prüfstand zur Untersuchung des Expansionsverhaltens [145] (a). Polymerstent mit der Stentkonstruktion C5M11 auf einem Ballonkatheter: unexpanded (b) und expanded (c).

Die in vitro Stentuntersuchungen erfolgen in Anlehnung an die spätere OP-Prozedur. Dafür wird der Stent auf einen Ballonkatheter mit einem nominellen Expansionsdurchmesser von 3,0 mm bzw. 3,5 mm montiert. Die Stentexpansionsprozedur erfolgt nach einem speziellen Regime. Zunächst wird der Ballonkatheter entlüftet, um plötzliches und unkontrolliertes Expandieren des Ballons zu vermeiden, und anschließend der Stent montiert. Der Ballon mit dem montierten Stent wird im 37 °C warmen Wasserbad für die Messung positioniert und für etwa 1 min vorgewärmt. Mit Hilfe einer Handpumpe (Deflator, 20 ml) wird der Ballon mit dem Stent manuell auf den nominellen Ballondruck expandiert, weshalb das Drucksteuergerät

BALTUS (5) nicht verwendet wird. Die Stentexpansion wird in vier Stufen innerhalb von 60 s durchgeführt:

- Der Ballondruck wird schrittweise in 1 bar/10 s Schritten erhöht, bis der Stent expandiert.
- Dieser Ballondruck, der sich zwischen 2 und 3 bar befindet wird für 10 s gehalten, so dass der Stent frei expandieren kann.
- Anschließend wird der Ballondruck innerhalb der verbliebenen Zeit auf den nominellen Druck des verwendeten Ballonkatheters erhöht und für etwa 10 s gehalten. Der Stentaußendurchmesser $d(p_{\max})$ bei p_{\max} wird gemessen.
- Der Ballon wird evakuiert und der Stentaußendurchmesser $d(p_0)$ bei $p_0 = 0$ bar bestimmt.

Aus den gemessenen Werten wird der elastische Recoil nach DIN EN ISO 25539-2:2009-01 errechnet (Abschnitt 4.3.1).

Es werden 9 Stents nach diesem Regime auf einen nominellen Ballondurchmesser von 3,0 mm expandiert. Während des Experiments wird der Stentaußendurchmesser bei Ballonexpansion auf den nominellen Ballondruck und nach Ballondeflation bestimmt. Alle Stents sind aus getauchten Halbzeugen mit dem CO₂-Laser gefertigt. Die Abmaße der Stents betragen:

- Stentaußendurchmesser: 1,7 mm, Stentwandstärke: 0,150 mm
- Stentlänge: $10,54 \pm 0,03$ mm.

Alle Stents expandieren gleichmäßig bei etwa 2,5 bar. Die Untersuchungen ergeben einen Recoil von $3,9 \pm 0,2$ % ($n = 10$). Es sind keine Anrisse oder andere Auffälligkeiten bei der Untersuchung mit dem Rasterelektronenmikroskop im ESEM-Modus bei einer Vergrößerung von 30 x und von 50 x zu erkennen (Abb. 41).

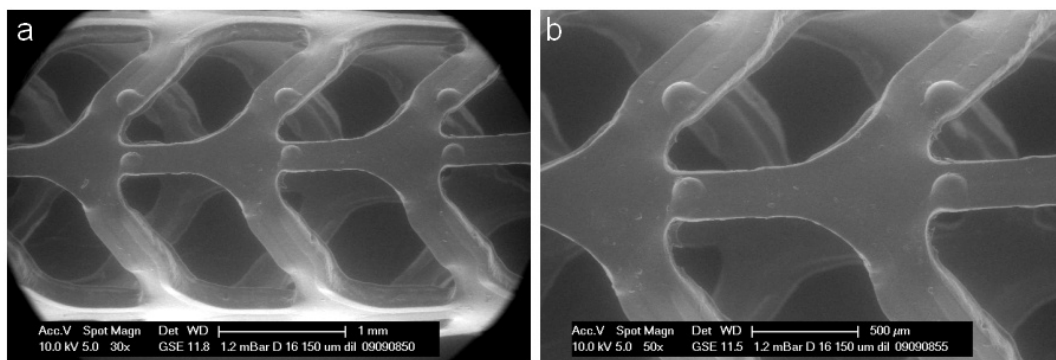


Abb. 41: Rasterelektronenmikroskopaufnahmen von einem expandierten Polymerstent mit der Stentkonstruktion C5M11 aus getauchten Halbzeugen. Übersicht: 30 x Vergrößerung (a) und Detail: 50 x Vergrößerung (b).

4.4.2 Experimentelle Überprüfung des Verformungsverhaltens unter radialem Außendruck

Zur Untersuchung der Radialfestigkeit wird der Prüfstand wie bei der Untersuchung des Expansionsverhaltens verwendet. Der Stent wird in einen Polyurethanschlauch mit einer Wandstärke von 0,075 mm implantiert. Die Prüfkammer wird mit einem Deckel verschlossen und mit dem Drucksteuergerät (5) verbunden. Anschließend erfolgt eine stufenweise Druckaufbringung um 0,01 bar. Der Außendruck, bei dem der Stent der Last nicht mehr Stand hält, wird als Kollapsdruck notiert.

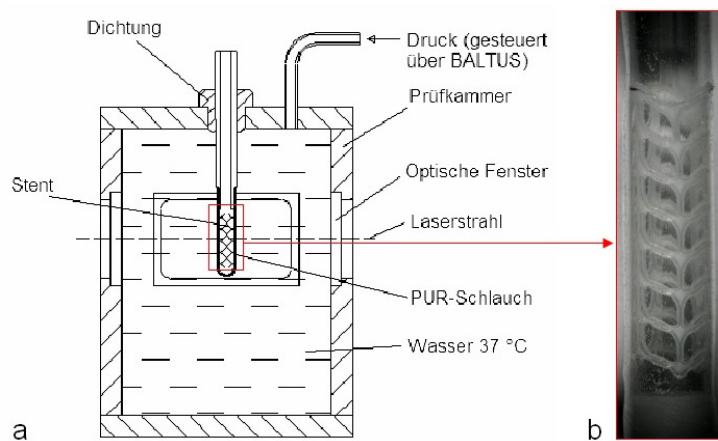


Abb. 42: Prüfkammer zur Untersuchung der Radialfestigkeit nach [145] (a), Polymerstent mit der Stentkonstruktion C5M11 im Polyurethanschlauch (b).

Der Stentaußendurchmesser wird in zwei senkrecht zueinander stehenden Projektionsachsen mit dem Laserscanner (1) als Funktion des Außendrucks gemessen. Für die Auswertung der Druck-Durchmesser-Datensätze nach Abschnitt 4.3.2 wird die in MATLAB 2008 a geschriebene Routine verwendet. Dabei ist eine gleichmäßige Durchmesseränderung der Stents mit einem mittleren Kollapsdruck von $0,49 \pm 0,06$ bar ($n = 9$) zu beobachten.

4.4.3 Bewertung der ermittelten mechanischen Stentkennwerte

Koronare Stents unterliegen hohen Sicherheitsanforderungen. Diese beziehen sich z. B. auf die mechanischen Stenteigenschaften, wie das Verformungs- und Ermüdungsverhalten. Bei der Entwicklung neuer Stentdesigns finden der spätere minimalinvasive Einsatz und das Werkstoffverhalten Berücksichtigung. So werden die Stents bzgl. des Außenprofils immer kleiner, der Anspruch an die mechanischen Stenteigenschaften bleibt jedoch. Weiterhin ergeben sich erhebliche Einschränkungen aus vorhandenen Patenten.

Die FEA stellt ein kostengünstiges und vor allem Zeit ersparendes Werkzeug bei der Entwicklung eines Stentdesigns dar. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass diese nur ein Modell des physikalischen Problems ist und sich dadurch Abweichungen zum Experiment

ergeben. Zusätzlich erfordern die Ansprüche an Medizinprodukte eine experimentelle Bestätigung der FEA-Ergebnisse.

Vergleich der FEA mit dem Experiment

Zur numerischen und experimentellen Vorgehensweise wurde das Berechnungsverfahren von Polymerstents mit der FEA am Beispiel des ballonexpandierbaren Polymerstents mit dem Design D16 vorgestellt. Zur Beurteilung des Verfahrens wurden Experimente zum Vergleich herangezogen. Es ergeben sich folgende Werte:

- Recoil: 3,6 % (FEA) und $3,9 \pm 0,7$ % (Experiment, $n = 9$).
- Kollapsdruck: 0,84 bar (FEA) und $0,49 \pm 0,06$ bar (Experiment, $n = 9$).

Der Recoil aus dem Experiment stimmt sehr gut mit dem aus der FEA überein, während der Kollapsdruck im Experiment niedriger ist. Die FEA kann nur eine Idealisierung des physikalischen Problems sein. Die Idealisierungen führen jedoch zu Abweichungen in den Ergebnissen. Hauptursache in der Abweichung ist das angenommene elastisch-plastische Werkstoffverhalten mit isotroper Verfestigung.

Die Bestimmung des E-Modul von 1492 MPa aus den experimentellen Werten führt zu einer sehr guten Übereinstimmung des experimentellen Recoils mit dem aus der FEA. Die Verwendung des elastischen ideal-plastischen Werkstoffverhalten mit isotroper Verfestigung und somit Vernachlässigung des viskoelastischen Werkstoffverhaltens des Blends PLLA/P(4HB) 77,5/22,5 % (w/w) führt zu einem höheren Kollapsdruck in der FEA. In ABAQUS gibt es jedoch kein alternatives Werkstoffgesetz, das zur Abbildung des Werkstoffverhaltens geeignet erscheint, so dass der höhere Kollapsdruck bei der FEA bei der Designbewertung berücksichtigt wird.

5 Variantenuntersuchungen und Parameterstudien als Grundlage für die Entwicklung bioabsorbierbarer koronarer Polymerstents

5.1 Einflussgrößen auf die mechanischen Stenteigenschaften

Die historische Stententwicklung führt zu den Eigenschaften des idealen koronaren Stents. Dieser sollte ein Gerüst bieten, das einen Akut-Recoil vorbeugt und jegliche Dissektionen verhindert. Die Applizierung des Stents sollte unter Röntgenbeobachtung leicht durchführbar sein. Die Endothelialisierung bei gleichzeitiger Minimierung der Gewebeheilungsreaktion sollte gewährleistet sein, um Stentthrombosen und Neointimahyperplasien vorzubeugen. Dazu bietet sich ein biokompatibler und biodegradierbarer Werkstoff als Stentgrundkörper an. [95] Bisher wird in einigen Publikationen über bioabsorbierbare Polymerstents und auch Metallstents berichtet, auf dem Markt ist jedoch bisher kein bioabsorbierbarer Stent kommerziell erhältlich.

Für die Entwicklung bioabsorbierbarer koronarer Polymerstents sind die technischen Anforderungen an das Stentsystem essenziell. Aus der klinischen Applikation und der minimalinvasiven Implantationstechnik ergeben sich folgende Schwerpunkte:

- Die Werkstoffauswahl für die Halbzeugherstellung erfolgt unter Berücksichtigung der Biokompatibilität und der mechanischen Werkstoffeigenschaften. Zu diesen zählen: der E-Modul, die Zugfestigkeit und die Reißdehnung. Ebenfalls spielen die Degradationszeit, das Degradationsverhalten sowie die Sterilisierbarkeit unter Berücksichtigung der Notwendigkeit der Stützfunktion eine entscheidende Rolle. Zur sicheren Stentimplantation sollten vorzugsweise röntgenopake Werkstoffe verwendet werden, obwohl eine Applizierung von Röntgenmarkern ebenfalls denkbar ist.
- Das Stentprofil ist bzgl. der Gefäßgeometrie, der in vivo Belastung durch das Gefäß und des Herzpulses entscheidend. Dabei sind der Stentaußendurchmesser auf dem Ballon, die Stentwandstärke, die Stentlänge und die Strutbreite bzgl. der Gefäß- bzw. der Stenoseabmessungen und auch der Stent-Gefäß-Flächenabdeckung zu beachten. Aus den Abmessungen ergeben sich das Profil des Stent-Delivery-Systems sowie das Expansionsverhältnis, die die mechanischen Stenteigenschaften beeinflussen.
- Das Stentdesign unter Berücksichtigung des Stentprofils und der Laserschneidtechnologie ist ein weiterer zu optimierender Aspekt, so dass die bestmöglichen mechanischen Stenteigenschaften resultieren.

Im Folgenden werden der Einfluss des Werkstoffes, der Halbzeuggeometrie bzgl. des erreichbaren Stentprofils und der Einfluss des Designs auf die mechanischen Stenteigenschaften in Verbindung mit dem Halbzeuggdurchmesser untersucht (Abb. 43).

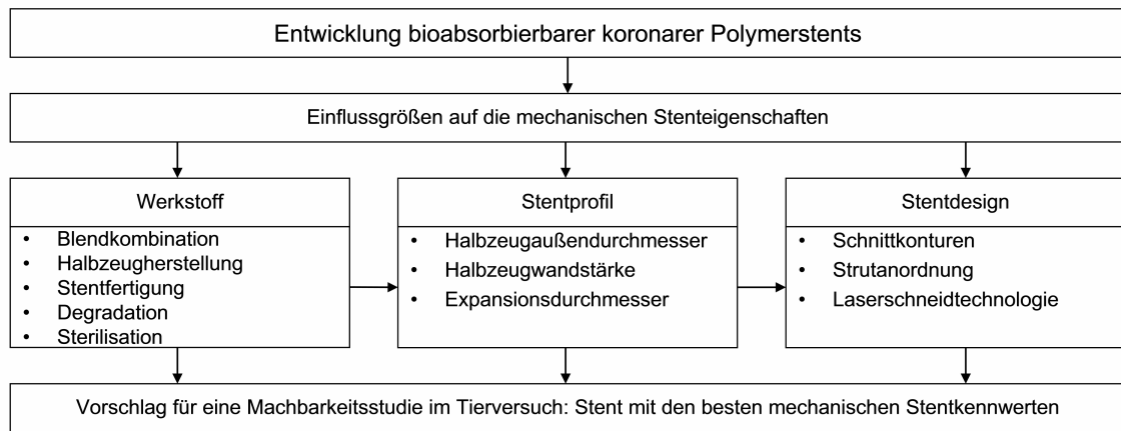


Abb. 43: Schema zur Polymerstententwicklung und Einflussgrößen.

5.2 Experimentelle Untersuchung des Werkstoffeinflusses auf die mechanischen Stenteigenschaften

Die Stentqualität ergibt sich unter anderem aus den mechanischen Stenteigenschaften wie das Verformungs- und Ermüdungsverhalten. Diese müssen optimal ausgelegt sein, um den Belastungen bei Ballonexpansion und nach Ballondeflation den Belastungen durch das Gefäß standzuhalten. Die mechanischen Stenteigenschaften resultieren dabei aus den mechanischen Eigenschaften der Halbzeuge bzw. des Blends, der in der vorliegenden Arbeit aus PLLA und P(4HB) besteht.

In den Zugversuchen aus Abschnitt 3.4.1 wurden die mechanischen Eigenschaften des Blends aus PLLA/P(4HB) 77,5/22,5 % (w/w) bestimmt. Der verwendete Polymerblend zeigt die Eigenschaften eines teilkristallinen Thermoplastes. Bei teilkristallinen Thermoplasten sind das Gefüge und die Kristalle für eine hohe Steifigkeit und Festigkeit oberhalb der Glasübergangstemperatur und unterhalb der Schmelztemperatur verantwortlich. Bei der Kristallisation entstehen Faltenkristalle, die aus 10 nm dicken Kristallen und einer amorphen Faltfläche bestehen, die jedoch regulär sowie irregulär angeordnet sein können. Durch die amorphen Faltflächen werden die mechanischen Eigenschaften bestimmt. Bei der plastischen Verformung niedermolekularer Ketten spielen Versetzungen von Kristallen keine Rolle, eher wird von einem Abspulen der gefalteten Ketten ausgegangen. Sind die Ketten in der Deformationszone abgespult, kommt es zu starken Einschnürungen [24].

Weiterhin können Polymere in degradierbar und nicht degradierbar unterschieden werden. Der vorliegende Blend aus PLLA/P(4HB) 77,5/22,5 % (w/w) zählt zu den degradierbaren Werkstoffen. Diese bestehen aus physiologisch spaltbaren Bindungen, die durch Hydrolyse

oder Enzymreaktionen abgebaut werden. Der Abbauprozess hängt dabei stark von der Struktur, der Verarbeitung, der Form des Implantates sowie von der Art der physiologischen Umgebung ab [100].

Zur Beurteilung des Werkstoffeinflusses auf die mechanischen Stenteigenschaften werden Stents aus Halbzeugen mit dem Blend PLLA/P(4HB) mittels CO₂-Laser gefertigt. Grundlage ist das Design D16, ein Stentprofil von 1,7 mm, ein Expansionsdurchmesser von 3,0 mm und eine Stentlänge von 11 mm, so dass sich die Stentkonstruktion C5M11 ergibt. Bei der Untersuchung werden folgende Parameter variiert:

- das Polymerblendverhältnis,
- das Verfahren zur Halbzeugherstellung,
- die Laserschneidtechnologie
- die statische, dynamische bzw. kombinierte Belastung in verschiedenen Medien und
- das Sterilisationsverfahren.

5.2.1 Einfluss des Blends Poly(L-lactid) und Poly(4-hydroxybuttersäure) auf die mechanischen Stenteigenschaften

Die Polymerblendkombination und das Verhältnis der Polymerblendpartner haben einen entscheidenden Einfluss auf die Werkstoffeigenschaften und das Degradationsverhalten. Dieser Einfluss wirkt sich in den akuten mechanischen Stenteigenschaften bzw. in dem Langzeitverhalten des Stents aus.

Zur Untersuchung des Einflusses wird ein PLLA mit einem hohen Molekulargewicht (L214, 640 000 g/mol, Boehringer Ingelheim Deutschland) bzw. mit einem niedrigeren Molekulargewicht (L210, 300 000 g/mol, Boehringer Ingelheim Deutschland) mit der P(4HB) von Tepha (Lexington, MA, USA) verblendet. Folgende Blendverhältnisse werden berücksichtigt:

- L215/P(4HB) 77,5/22,5 % (w/w),
- L210/P(4HB) 82,5/17,5 % (w/w),
- L210/P(4HB) 77,5/22,5 % (w/w) und
- L210/P(4HB) 72,5/27,5 % (w/w).

Aus dem Blend werden extrudierte Halbzeuge mit einer Wandstärke von 0,15 mm hergestellt und zur Stentfertigung mittels CO₂-Laser verwendet. Für jede Polymerblendkombination werden je 6 Stents mit dem Design D16, einem Stentprofil von 1,7 mm, einem Expansionsdurchmesser von 3,0 mm und einer Stentlänge von 11 mm (C5M11) gefertigt.

Die Stents werden nach dem in Abschnitt 4.4.1 beschriebenen Prüfregime im Wasserbad bei 37 °C innerhalb von 1 min auf den nominellen Ballondurchmesser von 3,0 mm expandiert. Anschließend wird der Stent mit einem hydrostatischen, schrittweise steigenden,

radialen Außendruck bis zum Stentversagen beansprucht (Abschnitt 4.4.2). Dabei werden der Recoil und der Kollapsdruck bestimmt und in Tab. 16 zusammengefasst.

Werkstoff PLLA/P(4HB) % (w/w)	Recoil [%]	Kollapsdruck [bar]
L214/P(4HB) 77,5/22,5	$2,09 \pm 0,11$	$0,40 \pm 0,03$
L210/P(4HB) 82,5/17,5	$0,51 \pm 1,61$	$0,49 \pm 0,04$
L210/P(4HB) 77,5/22,5	$1,10 \pm 0,45$	$0,48 \pm 0,03$
L210/P(4HB) 72,5/27,5	$1,10 \pm 0,47$	$0,58 \pm 0,10$

Tab. 16: Experimenteller Recoil und Kollapsdruck bei mittels CO₂-Laser gefertigter Polymerstents mit dem Design D16 aus extrudiertem Halbzeug bei Expansion auf 3,0 mm.

Die Verwendung von PLLA (L210) mit einem niedrigen Molekulargewicht (300 000 g/mol) bei dem Blend PLLA/P(4HB) führt im Vergleich zum Blend PLLA/P(4HB) mit der hochmolekularen PLLA (L214, 640 000 g/mol) zu:

- einer Recoilreduzierung um 50 %: $1,10 \pm 0,45$ % (L210) vs. $2,09 \pm 0,11$ % (L214) und
- zu einem Kollapsdruckanstieg um 20 %: $0,48 \pm 0,03$ bar (L210) vs. $0,40 \pm 0,03$ bar (L214).

Die Reduzierung des PLLA-Anteils bei der Blendkombination PLLA/P(4HB) zeigt:

- keinen Einfluss auf den Recoil,
- jedoch einen größeren Kollapsdruck: $0,58 \pm 0,10$ bar (L210, 72,5 % (w/w)) vs. $0,49 \pm 0,04$ bar (L210, 82,5 % (w/w)).

Unabhängig von dem Molekulargewicht des PLLA und dem Verhältnis der Blendkombination aus PLLA/P(4HB) ergibt sich ein elastischer Recoil im Bereich von 1,5 - 2,5 %. Bare Metal Stents aus 316L weisen einen elastischen Recoil von 3 – 5 % auf, während Bare Metal Stents aus CoCr einen Recoil von 5 % zeigen [145]. Somit liegt der erreichte elastische Recoil unterhalb des elastischen Recoils von Bare Metal Stents. Somit ist jede hier untersuchte Blendkombination für die Halbzeugherstellung mittels Extrusion geeignet.

Der Kollapsdruck der Stents aus der Blendkombination L214/P(4HB) 77,5/22,5 % (w/w) mit $0,40 \pm 0,03$ bar ist niedriger als bei den Blendkombinationen aus L210/P(4HB): $0,48 \pm 0,03$ bar bis $0,58 \pm 0,10$ bar. Aktuelle Bare Metal Stents weisen einen Kollapsdruck von 1,0 - 1,5 bar auf, während in den 1990-er der Kollapsdruck bei Bare Metal Stents etwa 0,5 bar betrug [145]. Somit liegen die Werte der Stents aus allen Blendkombinationen mit L210 im akzeptablen Bereich. Die Blendkombinationen können für die Halbzeugherstellung mittels Extrusion verwendet werden.

Die Verwendung von niedermolekularer PLLA führt im Vergleich zu hochmolekularer PLLA nach Lincoff et al. [102] bzw. nach Taylor et al. [176] jedoch zu einer höheren Gewebereaktion. Ebenfalls berichten Lootz et al. [103] über eine bevorzugte Ansiedlung von L929-Mausfibroblasten bei PHB mit geringem Molekulargewicht. Das würde eine höhere

Entzündungsreaktion der Stents aus den Blendkombinationen mit L210 bedeuten, so dass die Blendkombination L214/P(4HB) 77,5/22,5 % (w/w) für die weitere Halbzeugherstellung bevorzugt verwendet wird.

5.2.2 Einfluss der Halbzeugherstellung auf die mechanischen Stenteigenschaften

Die Prozessparameter des Herstellungsverfahrens haben einen Einfluss auf die Werkstoffeigenschaften, der zu Veränderung der mechanischen Stenteigenschaften führt. Bei der Halbzeugherstellung im Tauchverfahren wird der Blend PLLA/P(4HB) 77,5/22,5 % (w/w) aus der Lösung bei Raumtemperatur verarbeitet, während bei der Extrusion die Verarbeitung aus der Schmelze erfolgt. Die hohe Schmelztemperatur von PLLA mit 175 °C [6, 87] im Vergleich zu P(4HB) mit 60 °C [110, 188] führt bei der Extrusion zu hohen Verarbeitungstemperaturen. Der Einfluss des Herstellungsverfahrens auf das Molekulargewicht ist somit zu berücksichtigen (Abschnitt 3.2.3).

Zur Untersuchung des Einflusses des Herstellungsverfahrens werden extrudierte Halbzeuge der Firma Tephra (Lexington, MA, USA) und getauchte Halbzeuge des IBMT, Universität Rostock (Abschnitt 3.2) mit einer Wandstärke von 0,15 mm verwendet. Aus den Halbzeugen werden mittels CO₂-Laser je 6 Polymerstents mit dem Design D16, einem Stentprofil von 1,7 mm, einem Expansionsdurchmesser von 3,0 mm und einer Stentlänge von 11 mm (C5M11) gefertigt.

Die gefertigten Stents werden im Wasserbad bei 37 °C innerhalb von 1 min auf den nominellen Ballondurchmesser von 3,0 mm expandiert (Abschnitt 4.4.1). Anschließend wird jeder Stent mit einem hydrostatischen, schrittweise steigenden, radialen Außendruck bis zum Stentversagen belastet (Abschnitt 4.4.2). Der Recoil und der Kollapsdruck werden ermittelt und sind in Tab. 17 zusammengefasst.

Stent aus Halbzeug PLLA/P(4HB) % (w/w)	Recoil [%]	Kollapsdruck [bar]
L214/P(4HB) 77,5/22,5, extrudiert, n = 6	2,09 ± 0,11	0,40 ± 0,03
L214/P(4HB) 77,5/22,5, getaucht, n = 6	3,17 ± 0,01	0,39 ± 0,03

Tab. 17: Experimenteller Recoil und Kollapsdruck bei mittels CO₂-Laser gefertigter Polymerstents mit dem Design D16 aus extrudiertem bzw. getauchtem Halbzeug bei Expansion auf 3,0 mm.

Die Stents aus extrudiertem Halbzeug zeigen im Vergleich zu den Stents aus getauchtem Halbzeug:

- einen geringeren Recoil: 2,09 ± 0,11 % (extrudiert) vs. 3,17 ± 0,01 % (getaucht) und
- einen gleichen Kollapsdruck: 0,40 ± 0,03 bar (extrudiert) vs. 0,39 ± 0,03 bar (getaucht).

Unabhängig von der Halbzeugherstellung ergibt sich ein elastischer Recoil von 2,5 – 3,5 %. Während Bare Metal Stents aus 316L einen elastischen Recoil von 3 - 5 % aufweisen, zeigen Bare Metal Stents aus CoCr einen elastischen Recoil von 5 % [145]. Somit liegt der erreichte elastische Recoil unterhalb des elastischen Recoils von Bare Metal Stents. Beide Herstellungsverfahren können somit für die Stentfertigung mittels CO₂-Laser verwendet werden.

Der Kollapsdruck beträgt unabhängig vom Halbzeugherstellungsverfahren 0,4 bar. Aktuelle Bare Metal Stents weisen einen Kollapsdruck von 1,0 - 1,5 bar auf, während in den 1990-er der Kollapsdruck bei Bare Metal Stents um 0,5 bar lag [145]. Somit besteht hier weiterer Forschungsbedarf hinsichtlich der verwendeten Polymere (Abschnitt 5.2.1), um das Tragverhalten des Stents zu erhöhen. Dabei müssen das Werkstoffverhalten und das Degradationsverhalten des Werkstoffs berücksichtigt werden.

Wegen der geringeren Fertigungstoleranzen und der geringeren Prozesszeiten ist die Extrusion dem Tauchverfahren unter Berücksichtigung der in Abschnitt 3.2.3 erwähnten Vor- und Nachteile vorzuziehen. Aufgrund des Molekulargewichtverlustes von 50 % ist der Einfluss des Stentwerkstoffs auf die Gewebereaktion und das Degradationsverhalten zu untersuchen. Nach Lincoff et al. [102] zeigen Stents, die mit einer niedermolekularen PLLA beschichtet sind im Vergleich zu Stents, die mit einer höhermolekularen PLLA beschichtet sind eine stärkere Neointimabildung.

5.2.3 Einfluss der Laserschneidtechnologie auf das Molekulargewicht des Polymerblends und auf die mechanischen Stenteigenschaften

Bei der Stentfertigung mittels CO₂-Lasers wird der Polymerblend in den Schnittkonturen aufgeschmolzen. Wegen der Oberflächenspannung haftet die Schmelze am Rand der Schnittkontur, erkaltet dort und kann die Schnittkontur wieder verschließen. Die Werkstoffbearbeitung mittels ultrakurzer Laserpulse beim Ti:Sa-Laser führt zu einem unmittelbaren Übergang des Polymers von der festen in die gasförmige Phase. So ermöglichen die kurzen Pulse eine schmelzfreie Bearbeitung und somit eine deutlich höhere Genauigkeit des Abtrages.

Zur Untersuchung des Einflusses der Laserschneidtechnologie auf das Molekulargewicht des Blends PLLA/P(4HB) 77,5/22,5 % (w/w) und somit auf die mechanischen Stenteigenschaften werden getauchte Halbzeuge mit einer Wandstärke von 0,15 mm verwendet. Aus den Halbzeugen werden je 9 Stents mit dem Design D16, einem Stentprofil von 1,7 mm, einem Expansionsdurchmesser von 3,0 mm und einer Stentlänge von 11 mm mittels CO₂-Laser (C5M11) bzw. Ti:Sa-Laser (T5M11) gefertigt. Die Bestimmung des Molekulargewichts mittels GPC (Abschnitt 3.2.3) erfolgte an folgenden Proben:

- getauchtes Halbzeug,
- Stent gefertigt aus getauchtem Halbzeug mit dem CO₂-Laser und
- Stent gefertigt aus getauchtem Halbzeug mit dem Ti:Sa-Laser.

Alle Stents werden im Wasserbad bei 37 °C innerhalb von 1 min auf den nominellen Ballondurchmesser von 3,0 mm expandiert (Abschnitt 4.4.1). Anschließend wird jeder expandierte Stent mit einem hydrostatischen, schrittweise steigenden, radialen Außendruck bis zum Stentversagen belastet (Abschnitt 4.4.2). Der Recoil, der Kollapsdruck und das Molekulargewicht sind in Tab. 18 zusammengefasst.

Halbzeug zur Stentfertigung	Rohr/Stent	Laserschneid-technologie	Molekulargewicht [g/mol]	Relatives Molekulargewicht [%]	Recoil [%]	Kollapsdruck [bar]
Getaucht	Rohr	Ohne	294 060 ± 6 848	100	-	-
Getaucht	Stent, n = 9	CO ₂	338 913 ± 19 403	115	4,84 ± 1,41	0,59 ± 0,04
Getaucht	Stent, n = 9	Ti:Sa	367000 ± 11 687	125	8,70 ± 1,09	0,54 ± 0,02

Tab. 18: Molekulargewicht des Blends PLLA/P(4HB) 77,5/22,5 % (w/w) vor und nach Halbzeugstrukturierung mittels CO₂- bzw. Ti:Sa-Laser.

Die Strukturierung des Halbzeuges mit dem CO₂- bzw. dem Ti:Sa-Laser führt zu einer Erhöhung des Molekulargewichts um 15 % bzw. 25 %. Grabow et al. [70] berichten ebenfalls nach Laserstrukturierung von einer Erhöhung des Molekulargewichts bei PLLA um 5 %, die jedoch in dem Toleranzbereich der Bestimmung fällt. Lootz et al. [103] schildern hingegen bei der CO₂-Laserstrukturierung von PHB-Proben eine Molekulargewichtsreduzierung, die jedoch hauptsächlich im Bereich der Lasereinflusszone erfolgt. Aufgrund der niedrigen Schmelztemperatur des PHB führen die bei der CO₂-Laserstrukturierung entstehenden Temperaturen zu einem Abbau des Molekulargewichts. Lincoff et al. [102] bzw. Taylor et al. [176] beobachteten eine erhöhte Gewebereaktion auf PLLA mit niedrigem Molekulargewicht. Eine Erhöhung des Molekulargewichtes nach Laserstrukturierung könnte sich folglich positiv auswirken. Dies muss jedoch in Biokompatibilitätsuntersuchungen bestätigt werden. Beide Laserschneidtechnologien sind für die Stentfertigung geeignet.

Der elastische Recoil beträgt 5,0 % bei den mit dem CO₂-Laser gefertigten Stents und 9,0 % bei den mit dem Ti:Sa-Laser gefertigten Stents. Im Vergleich zu Bare Metal Stents aus 316L mit 3 - 5 % und aus CoCr mit 5 % [145] liegt der elastische Recoil der mit Ti:Sa-Laser gefertigten Stents oberhalb, während der elastische Recoil der mit dem CO₂-Laser gefertigten Stents mit 5 % vergleichbar ist. Somit ergibt sich besonders hinsichtlich der Laserschneidtechnologie mit dem Ti:Sa-Laser ein Bedarf bei der Designoptimierung, die zu geringeren Werten des elastischen Recoils führen. Ohne erfolgte Designoptimierung ist die Stentfertigung mittels CO₂-Lasers bzgl. des Recoil der Stentfertigung mittels Ti:Sa-Laser vorzuziehen.

Bei den gefertigten Stents ergibt sich ein Kollapsdruck oberhalb von 0,5 bar: $0,59 \pm 0,04$ bar (CO₂-Laser) und $0,54 \pm 0,02$ (Ti:Sa-Laser). Damit liegen die Werte unterhalb des Kollapsdruckes aktueller Bare Metal Stents mit 1,0 - 1,5 bar, aber oberhalb der Werte der Bare Metal Stents 0,5 bar aus den 1990-ern [145]. Hinsichtlich des Kollapsdruckes sind folglich beide Laserschneidtechnologien für die Stentfertigung geeignet.

5.2.4 Veränderung des Molekulargewichtes infolge des Degradationsverhaltens unter statischer und dynamischer Last

Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Polymere PLLA und P(4HB) zählen zu den degradierbaren Polymeren, die aus physiologisch spaltbaren Bindungen bestehen. Diese können durch Hydrolyse oder Enzymreaktionen abgebaut werden. Durch das Mischen beider Polymere miteinander kann die Degradationszeit hinsichtlich der Wundheilungsreaktion des Gewebes beim gestenteten Gefäß optimiert werden. Während PLLA eine Absorptionsrate von mehr als 2 Jahre [87] aufweist, liegt die von P(4HB) bei 8 bis 52 Wochen [110], so dass die Absorptionsrate des Blends dazwischen liegen wird.

Weiterhin kann der Degradationsprozess durch eine statische und/oder dynamische Last beeinflusst werden. Das Degradationsverhalten des Blends PLLA/P(4HB) 77,5/22,5 % (w/w) unter kombinierter statischer und dynamischer Last wird untersucht und das Molekulargewicht zu definierten Zeitpunkten mittels GPC (Abschnitt 3.2.3) bestimmt.

Prüfkörper und Prüfregime

Aus getauchten Halbzeugen mit einer Wandstärke von 0,15 mm werden 32 Stents mit dem Design D16 mittels CO₂-Laser gefertigt. Die Stents weisen ein Stentprofil von 1,7 mm, einen Expansionsdurchmesser von 3,0 mm und eine Stentlänge von 11 mm (C5M11) auf. Der Prüfstand zur Untersuchung des Degradationsverhaltens unter statischer und dynamischer Last ist in Abb. 44 schematisch dargestellt [145].

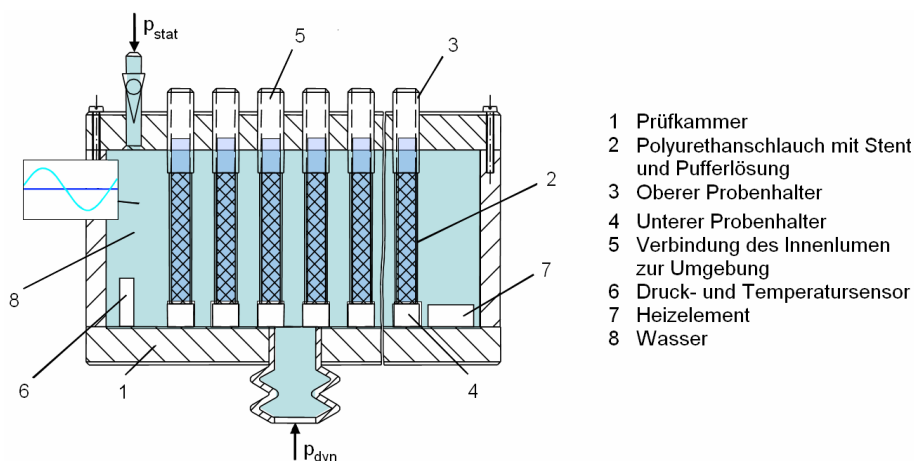


Abb. 44: Betriebsfestigkeitsprüfstand für koronare Stents nach [145].

Die Stents werden in die PUR-Schläuche (2) (Pellethane® 2363-80A, Innendurchmesser 3,0 mm, Wandstärke 0,075 mm) innerhalb von 1 min auf den nominellen Ballondurchmesser von 3,0 mm expandiert (Abschnitt 4.4.1), so dass sich ein Oversizing von 10 % ergibt. Die gehaltenen (3, 4) PUR-Schläuche befinden sich in einer auf 37 °C temperiertem (7) Wasser (8) gefüllten Prüfkammer (1). Über Silikonschläuche sind die Stenthalterungen bzw. die Stents zu einem Kreislauf verbunden, durch den auf 37 °C temperierter Sørensen-Puffer mit 16 ml/min und einem pH-Wert von 7,4 gepumpt wird (Tab. 19). Der Puffer wird jeden dritten Tag ausgetauscht, um die Stabilität des pH-Wertes zu garantieren. Auf die wassergefüllte Prüfkammer (1) wirkt ein statischer Druck (p_{stat}) über eine Wassersäule von 50 mmHg. Dieser wird mit der Wandspannung der um 10 % überdehnten PUR-Schläuche überlagert. Weiterhin wird ein sinusförmiger, dynamischer Druck (p_{dyn}) von ± 25 mmHg mit einer Frequenz von 1,2 Hz aufgebracht [146] und oszillografisch (EPSON IQPXO-8640AN) kontrolliert.

Stentanzahl	Prüfmedium/-temperatur	Last dynamisch	Last statisch	Lastspiele
30	Sørensen-Puffer 37°C 16 ml/min	± 25 mmHg	50 mmHg + Wandspannung des PUR-Schlauchs	$f = 1,2$ Hz (Echtzeit) $72 \text{ min}^{-1} = 4320 \text{ h}^{-1} =$ 103 680 Lastwechsel/d

Tab. 19: Prüfparameter bei der Untersuchung der Betriebsfestigkeit von koronaren Stents unter statischer und dynamischer Last nach [146].

Molekulargewichtsbestimmung mittels Gel-Permeations-Chromatographie

Nach den definierten Zeiträumen: 4, 8, 12, 16, 20, 24 und 28 Wochen wird je 1 Stent entnommen und das Molekulargewicht mittels der Gel-Permeations-Chromatographie, GPC (Security, PSS Polymer Standards Service GmbH, Mainz, Deutschland), nach Abschnitt 3.2.3 bestimmt (Abb. 45).

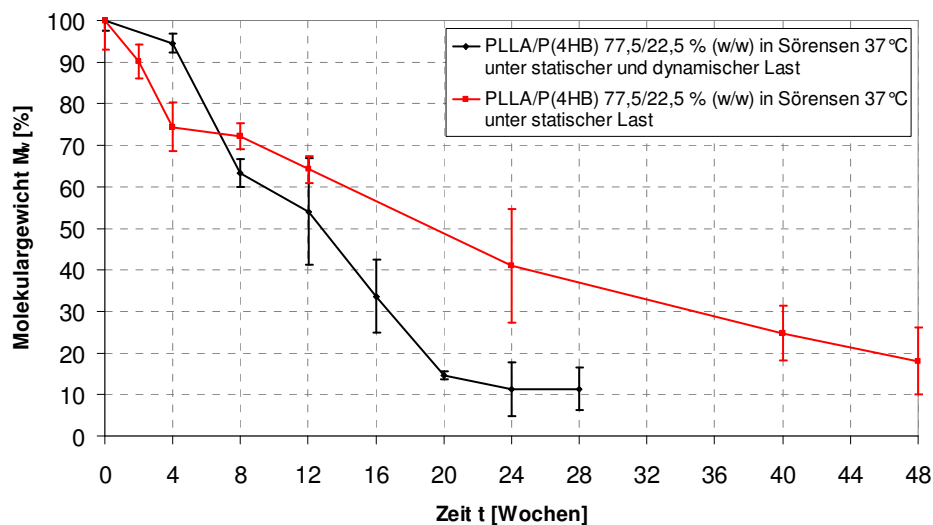


Abb. 45: Degradationsanalyse von Polymerstents aus getauchten Halbzeugen aus PLLA/P(4HB) 77,5/22,5 % (w/w) unter statischer (rot, [68]) sowie unter statischer und dynamischer Last bei Lagerung in Sørensen-Puffer bei 37 °C.

Dabei ist die prozentuale Veränderung des Molekulargewichts der untersuchten Polymerstents zu den definierten Zeitpunkten dargestellt (schwarz). Zur Beurteilung des Einflusses des dynamischen Drucks sind die Ergebnisse der Molekulargewichtsbestimmung an Stents unter statischer Last von Grabow et al. [68] zum Vergleich aufgetragen (rot).

Zum Zeitpunkt 0 Wochen beträgt das Molekulargewicht $313\,927 \pm 7\,347$ g/mol. Nach 4 Wochen ist das Molekulargewicht in etwa unverändert, während nach 8 Wochen bereits ein Drittel ($198\,907 \pm 6\,794$ g/mol) abgebaut ist. Nach 4 Wochen sinkt das Molekulargewicht stetig bis zu dem Zeitpunkt von 20 Wochen auf etwa 15 % des ursprünglichen Molekulargewichts ($45\,972 \pm 404$ g/mol). Bis 28 Wochen erfolgt keine weitere Abnahme. Die Degradationszeit von 2 Jahren bei PLLA konnte durch das Mischen mit P(4HB) reduziert werden.

Grabow et al. [68] zeigen in ihren Degradationsuntersuchungen ebenfalls einen stetigen Abbau des Molekulargewichts. Der Abbau erfolgt jedoch im Vergleich nicht so schnell wie unter zusätzlicher dynamischer Last. So sind in der vorliegenden Arbeit bereits nach 24 Wochen 90 % abgebaut, während bei Grabow et al. erst 60 % abgebaut sind. Die zusätzliche dynamische Belastung der Polymerstents führt zu einer Beschleunigung des Molekulargewichtsabbaus, der durch die Diffusion des Sørensen-Puffers in die Polymermatrix erfolgt und zur Spaltung der hydrolysierbaren Bindungen führt.

Über die im Hinblick auf die Stützfunktion eines bioabsorbierbaren Stents am besten geeignete Degradationszeit gibt es unterschiedliche Auffassungen. Zum einen wird ein Zeitraum von sechs Wochen [52] angegeben und zum anderen von sechs [136] bis zwölf Monaten [53], um eine sichere Endothelialisierung des Gefäßes zu gewährleisten. Die Untersuchungen zeigen nach sechs Monaten einen Molekulargewichtsabbau von 90 %, so dass der Blend PLLA/P(4HB) 77,5/22,5 % (w/w) eine geeignete Degradationszeit aufweist.

5.2.5 Einfluss der Sterilisationsverfahren auf das Molekulargewicht des Polymerblends und die mechanischen Stenteigenschaften

Im Rahmen der Entwicklung bioabsorbierbarer Polymerstents und im Hinblick auf die Implantation im Menschen ist die Kenntnis über Eigenschaftsänderungen nach erfolgter Sterilisation notwendig. Nur so kann ein geeignetes Sterilisationsverfahren für den Stent gefunden werden.

Prüfkörper und Sterilisationsverfahren

Zur Untersuchung des Sterilisationseinflusses werden Stents aus getauchtem und extrudiertem Halbzeug mit einer Wandstärke von 0,15 mm mittels CO₂-Laser gefertigt. Die folgenden Eckdaten werden berücksichtigt: Design D16, einem Stentprofil von 1,7 mm, einem Expansionsdurchmesser von 3,0 mm und einer Stentlänge von 11 mm (C5M11).

Die Sterilisation der gefertigten Stents mittels Beta (β)-Strahlung bzw. Ethylenoxid (EO) wird durch BIOTRONIK SE (Bülach, Schweiz) realisiert. Die Angaben zum jeweiligen Sterilisationsverfahren sind in Tab. 20 zusammengefasst.

Sterilisationsverfahren	Prozessschritt	Prozessparameter
EO-Sterilisation	Klimatisierung	Temperatur: 43 °C, Rel. Feuchte: 60 %, Dauer: 180 min
	Sterilisation	Temperatur: 43 °C, Gasdruck: 2,6 bar, Dauer: 180 min
	Auslüften	Temperatur: 43 °C, Vakuumdruck: 0,05 bar, Dauer: 275 min
	Klimatisiertes Auslüften	Temperatur: 37 °C, Dauer: 3 d
β-Sterilisation	Sterilisation	Raumtemperatur, Strahlung 25 kGray

Tab. 20: Prozessschritte mit Prozessparameter bei der Sterilisation mittels Ethylenoxid bzw. β -Strahlung.

Prüfregime und Molekulargewichtsbestimmung

Nach erfolgter Begutachtung der Stents mit dem Lichtmikroskop bzw. dem Rasterelektronenmikroskop werden diese auf einen Ballonkatheter (Biotronik Lekton 3,0 x 10mm) montiert. Der Ballon mit dem montierten Stent wird im Wasserbad bei 37 °C direkt im PUR-Schlauch positioniert und für etwa 1 min vorgewärmt. Anschließend erfolgt die Expansion innerhalb von 1 min auf den nominellen Ballondurchmesser von 3,0 mm. Nach erfolgreicher Stentexpansion wird die Prüfkammer mit der Drucksteuereinheit BALTUS verbunden, um den Stent stufenweise in 0,01 bar Schritten mit einem hydrostatischen radialen Außendruck (Abschnitt 4.4.2) bis zum Stentversagen zu belasten. Dabei werden die elastische Rückfederung bei Expansion im PUR-Schlauch und der Kollapsdruck nach Abschnitt 4.4 ermittelt.

Um den Einfluss der EO- bzw. β -Sterilisation auf das Molekulargewicht des Blends aus PLLA/P(4HB) 77,5/22,5 % (w/w) und somit auf die mechanischen Stenteigenschaften zu beurteilen, erfolgt für jede Gruppe an je einem Stent die Bestimmung des Molekulargewichts mittels GPC-Analyse nach Abschnitt 3.2.3. Die Ergebnisse der GPC-Analyse und der mechanischen Stentprüfung sind in Tab. 21 aufgeführt.

Halbzeug zur Stentfertigung	Stent	Sterilisationsverfahren	Molekulargewicht [g/mol]	Relatives Molekulargewicht [%]	Elastische Rückfederung [%]	Kollapsdruck [bar]
Getaucht	n = 5	Ohne	338 913 ± 19 403	100	7,28 ± 1,20	0,65 ± 0,10
Getaucht	n = 3	EO	321 560 ± 46 305	95	8,11 ± 1,22 Stent gerissen	-
Getaucht	n = 5	β-Strahlung	206 773 ± 25 987	61	6,11 ± 0,39	0,51 ± 0,11
Extrudiert	n = 5	Ohne	156 140 ± 3 914	100	4,67 ± 0,06	0,37 ± 0,02
Extrudiert	n = 5	EO	121 870 ± 3 716	78	9,56 ± 1,43 Strutanrisse	0,19 ± 0,01
Extrudiert	n = 5	β-Strahlung	79 805 ± 5 002	51	6,65 ± 1,96	0,41 ± 0,07

Tab. 21: Molekulargewicht, elastischer Recoil und Kollapsdruck bei mittels CO₂-Laser gefertigter Polymerstents mit dem Design D16 aus getauchtem bzw. extrudiertem Halbzeug vor und nach Sterilisation mittels Ethylenoxid (EO) bzw. Beta (β)-Strahlung, Expansion im PUR-Schlauch auf 3,0 mm.

Einfluss der EO-Sterilisation auf das Molekulargewicht und die mechanischen Stenteigenschaften

Die mit EO sterilisierten Stents weisen eine Neigung zur Rissbildung auf. Diese äußert sich besonders bei Stents aus getauchtem Halbzeug, so dass diese bei der Ballonexpansion reißen. Die Rasterelektronenmikroskopaufnahmen der expandierten Stents aus getauchtem bzw. extrudiertem Halbzeug sind in Abb. 46 dargestellt.

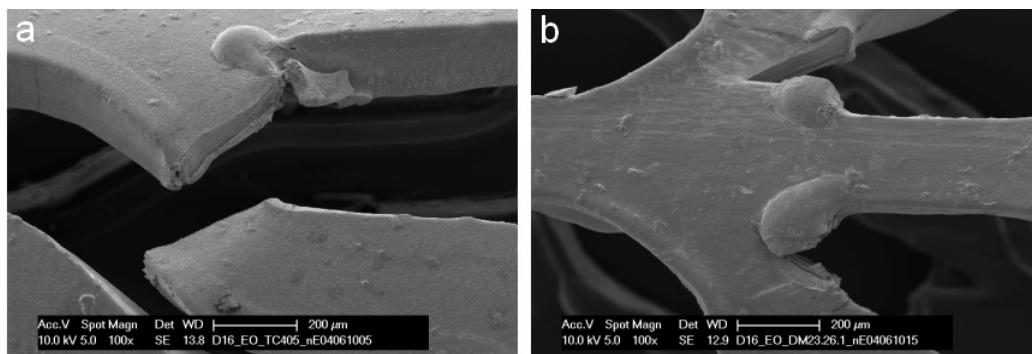


Abb. 46: REM-Aufnahmen Ethylenoxid sterilisierter und mittels CO₂-Laser gefertigter Polymerstents mit dem Design D16 aus getauchtem (a) bzw. extrudiertem Halbzeug (b), nach Expansion auf 3,0 mm.

Die aus getauchtem Halbzeug gefertigten Stents reißen bei einem Ballondruck von etwa 2,5 bar, während die unsterilen Stents bei diesem Ballondruck unbeschädigt expandieren. Die in Tab. 20 angegebenen Prozessparameter bei der EO-Sterilisation führen zur Versprödung der Stents, die zum Stentversagen führt. Das spiegelt sich jedoch nicht in dem Molekulargewicht wieder, das nach der EO-Sterilisation 321 560 ± 46 305 beträgt und um 5 % kleiner als das der unsterilen Stents 338 913 ± 19 403 g/mol ist. Folglich wird bei EO-Sterilisation ein Oberflächenabbau beim Polymer ohne Molmasseverlust verursacht.

Die sterilen, aus extrudiertem Halbzeug gefertigten Stents expandieren bei einem Ballondruck von etwa 4 bar. Alle untersuchten Stents weisen Anrisse in den hoch beanspruchten Bereichen auf, die jedoch nicht zum Versagen der Stents führen. Die in Tab. 20 angegebenen Prozessparameter der EO-Sterilisation führen hier ebenfalls zur Versprödung der Stents, wodurch das Tragverhalten der Stents stark beeinflusst wird. Das führt zu einem Anstieg der elastischen Rückfederung bei Expansion im PUR-Schlauch und einem Kollapsdruckverlust von etwa 50 %:

- $4,67 \pm 0,06$ % (unsteril) vs. $9,56 \pm 1,43$ % (EO) und
- $0,37 \pm 0,02$ bar (unsteril) vs. $0,19 \pm 0,01$ bar (EO).

Die Molekulargewichtsreduzierung bei mit EO sterilisierten Stents aus extrudiertem Halbzeug beträgt 22 %. Das EO scheint in die Stents aus extrudiertem Halbzeug stärker hinein zu diffundieren und so die hydrolysierbaren Bindungen zu spalten, wodurch die mittlere Molmasse abnimmt. Ebenfalls ist zu berücksichtigen, dass die unsterilen Stents bereits eine Molekulargewichtsreduzierung von 50 % ($156\,140 \pm 3\,914$ g/mol) im Vergleich zu den unsterilen Stents aus getauchtem Halbzeug ($338\,913 \pm 19\,403$ g/mol) aufweisen. Lincoff et al. [102] berichten über eine höhere Entzündungsreaktion bei implantierten Stents, die mit PLLA aus geringem Molekulargewicht beschichtet waren. Ebenso berichten Taylor et al. [176] über die stärkere in vitro Entzündungsreaktion bei niedermolekularer PLLA im Vergleich zu hochmolekularer PLLA. Looz et al. [103] zeigen ebenfalls eine bevorzugte Ansiedlung von L929-Mausfibroblasten bei PHB mit geringem Molekulargewicht. Das würde eine höhere Entzündungsreaktion im Vergleich zu den Stents aus getauchtem Halbzeug bedeuten.

Hinsichtlich des Molekulargewichtverlustes erscheint die EO-Sterilisation für die Stents aus getauchtem Halbzeug als geeignet. Die Untersuchung der mechanischen Stenteigenschaften zeigt jedoch ein Stentversagen von 100 %, so dass die Parameter der EO-Sterilisation optimiert werden müssen. Bei den Stents aus extrudiertem Halbzeug ist der Einfluss auf die mechanischen Stenteigenschaften geringer, zeigt jedoch einen höheren Molekulargewichtverlust. Auch hier besteht Optimierungsbedarf.

Einfluss der β -Sterilisation auf das Molekulargewicht und die mechanischen Stenteigenschaften

Die mittels β -Strahlung sterilisierten Stents zeigen unabhängig vom Halbzeug (getaucht bzw. extrudiert) bei Ballonexpansion keine Auffälligkeiten. Die Stents expandieren gleichmäßig bei einem Ballondruck im Bereich von 2 - 4 bar. Bei anschließender Betrachtung der expandierten Stents im Rasterelektronenmikroskop zeigen sich jedoch Anrisse im Bereich der Lasereinflusszone, die jedoch nicht über diese hinaus reichen (Abb. 47).

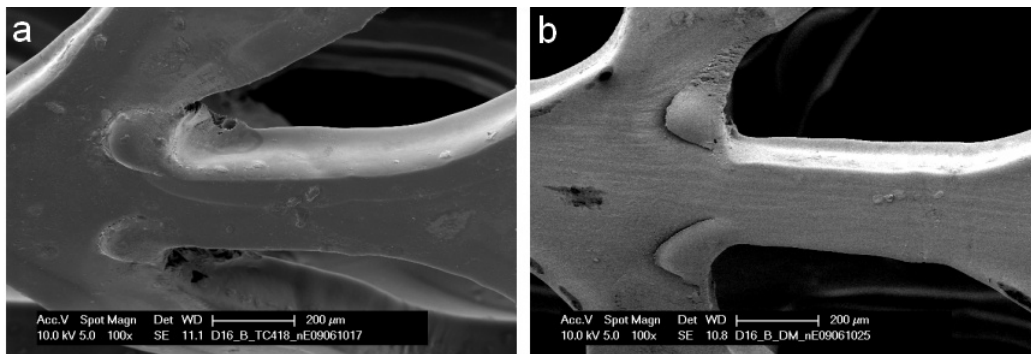


Abb. 47: REM-Aufnahmen mittels β -Strahlung sterilisierter und mittels CO_2 -Laser gefertigter Polymerstents mit dem Design D16 aus getauchtem (a) bzw. extrudiertem Halbzeug (b), nach Expansion auf 3,0 mm.

Die elastische Rückfederung bei Expansion im PUR-Schlauch ist unabhängig vom Herstellungsverfahren der Halbzeuge gleich groß, was ebenfalls für den Kollapsdruck gilt. Obwohl das Molekulargewicht bei der β -Sterilisation (Tab. 20) um 39 % bei den Stents aus getauchtem Halbzeug und um 49 % bei den Stents aus extrudiertem Halbzeug reduziert wird, ist kein Einfluss auf die mechanischen Stenteigenschaften erkennbar. Der Molekulargewichtsabbau könnte sich jedoch negativ auf die Gewebereaktion auswirken. So berichten Lincoff et al. [102] über eine höhere Entzündungsreaktion bei Drug-Eluting-Stents, die mit niedermolekularer PLLA beschichtet waren. Der Einfluss der β -Sterilisation auf die Gewebereaktion gilt es somit zu prüfen. Hinsichtlich der mechanischen Stenteigenschaften erscheint die Sterilisation mit β -Strahlung für Stents aus getauchtem bzw. extrudiertem Halbzeug als geeignet.

Vor- und Nachteile beider Sterilisationsverfahren mit Optimierungsvorschlag

Die EO-Sterilisation stellt ein besonders schonendes Sterilisationsverfahren für thermisch empfindliche Werkstoffe dar. Die Temperaturen liegen bei 38 - 42 °C bei Einwirkzeiten von 45 - 60 min. Bei der Anwendung dieser Sterilisation muss jedoch das Risiko in der Handhabung und die hohen Desorptionszeiten berücksichtigt werden, da die meisten Polymere EO absorbieren. Das kann zu biologischen Inkompatibilitäten bei unzureichender Entfernung aus dem Polymerbulk führen und benötigt deshalb lange Auslüftzeiten. Die β -Sterilisation zählt zu den Sterilisationsverfahren mit ionisierender Strahlung bei dem beschleunigte Elektronen in den Werkstoff eindringen. Die Eindringtiefe ist dabei von der Beschleunigungsspannung und der Dichte des zu sterilisierenden Werkstoffs abhängig [190].

Eine Veränderung der Prozessparameter bei der EO-Sterilisation, wie

- die Reduzierung der Temperatur von 43 °C auf 38 °C und
- die Erhöhung der Luftfeuchte bei Klimatisierung von 60 % auf 80 %,

führen zu besseren mechanischen Stenteigenschaften und zu einer geringeren Versprödung des Blends PLLA/P(4HB) 77,5/22,5 % (w/w). Die expandierten Stents aus getauchtem Halbzeug weisen im Gegensatz zu dem im zuerst beschriebenen EO-Sterilisationsverfahren nur noch Anrisse auf (Abb. 48). Dies gilt ebenfalls für die expandierten Stents aus extrudiertem Halbzeug. Die Molekulargewichtsbestimmung der GPC-Analyse ergibt jedoch keine Veränderungen bei dem Molekulargewicht, so dass auch hier die Gewebereaktion zu prüfen ist.

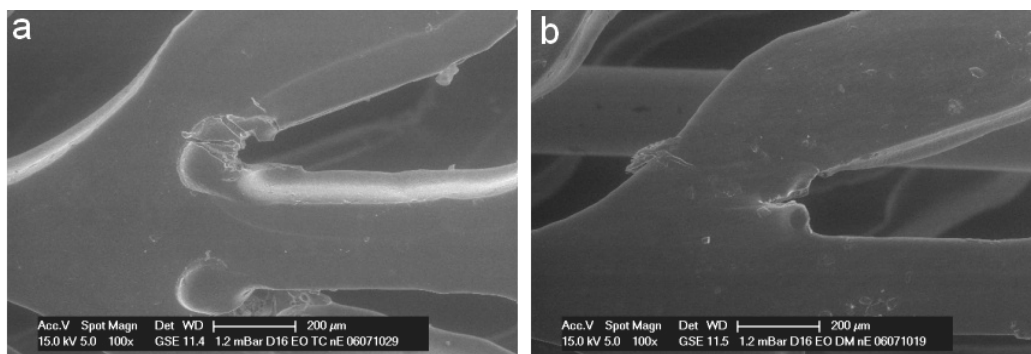


Abb. 48: ESEM-Aufnahmen mittels Ethylenoxid sterilisierter (38 °C) und mittels CO₂-Laser gefertigter Polymerstents mit dem Design D16 aus getauchtem (a) bzw. extrudiertem Halbzeug (b), nach Expansion auf 3,0 mm.

Bzgl. des Sterilisationsverfahrens bei Stents aus dem Blend PLLA/P(4HB) 77,5/22,5 % (w/w) besteht somit noch erheblicher Optimierungsbedarf. Die Nutzung von EO führt zur Versprödung des Stents, die jedoch durch veränderte Prozessparameter reduziert werden konnte. Die β -Strahlung induziert einen erheblichen Molekulargewichtsabbau des Polymerblends. Dabei bleibt der Einfluss auf die Gewebereaktion zu klären.

Die Gewebe- bzw. Entzündungsreaktion kann jedoch durch das Potential des Polymerstents als Medikamententräger, im Sinne eines Drug-Eluting-Stents, gelöst werden. Dabei bietet es sich an, den Wirkstoff direkt in den Stentgrundkörper zu inkorporieren, was einen großen Vorteil des Systems gegenüber metallischen Stentgrundkörper in sich birgt. Gleichmaßen ist eine wirkstoffbeladene Beschichtung denkbar. Dies wurde bereits in früheren Studien bei der Implantation mit Sirolimus beschichteter PLLA-Stents in Schweinearterien gezeigt [32]. Bei der Auswahl des Sterilisationsverfahrens muss über die Kompatibilität der Polymere hinaus die Wechselwirkung mit einem eventuellen Wirkstoff beachtet werden. Dies schränkt die Auswahl eines Sterilisationsverfahrens erheblich ein, so dass auch hier ein hoher Forschungsbedarf besteht.

5.3 Variantenuntersuchungen zur Optimierung des Stentprofils mittels Finite-Elemente-Analyse und Experiment

Zur Platzierung des Stentsystems in verengte, stenosierte Gefäße sind geringe Stentprofile erforderlich. Bei gleichzeitig geringer werdendem Stentprofil bleibt der Anspruch an das Tragverhalten des Stents bestehen. Das Tragverhalten des Stents wird unter anderem durch die Stentwandstärke und durch das Expansionsverhältnis des Stentausgangsdurchmessers zum Expansionsdurchmesser beeinflusst. Bei einem kleinen Expansionsverhältnis erfolgt die Durchmesserzunahme beim Stent durch ein Aufstellen bzw. Ausrichten der Struts. Bei großem Expansionsverhältnis verläuft die Durchmesserzunahme nach dem Ausrichten der Struts durch ein Fließen mit anschließendem Verstrecken des Werkstoffs in den sogenannten Fließgelenken.

In diesem Abschnitt dienen die Ergebnisse aus Abschnitt 4 zu den Stents mit dem Design D16 und der Stentkonstruktion C5M5 (FEA) bzw. C5M11 (Experiment) zum Vergleich. Dabei wird der Einfluss folgender Parameter betrachtet:

- das Expansionsverhältnis bei konstantem Expansionsdurchmesser von 3,0 mm unter Berücksichtigung des Halbzeugdurchmessers bzw. des Stentprofils,
- das Expansionsverhältnis bei konstantem Halbzeugaußendurchmesser bzw. des Stentprofils von 1,7 mm unter Berücksichtigung des Expansionsdurchmessers und
- die Halbzeugwandstärke mit variablem Stentprofil.

5.3.1 Einfluss des Expansionsverhältnisses unter Berücksichtigung des Halbzeugaußendurchmessers auf die mechanischen Stenteigenschaften

Bei immer kleiner werdendem Stentprofil bleibt der Anspruch an das Tragverhalten des Stents. Dabei kann das Stentprofil über das Halbzeug reduziert werden. Hier ist zu prüfen inwieweit die Veränderung des Expansionsverhältnisses einen Einfluss auf das Verformungs- bzw. Tragverhalten des Stents verursacht.

Für die FEA wird zu dem bereits in Abschnitt 4.3 beschriebenem Stentsegment mit dem Design D16 und der Stentkonstruktion C5M5 das Stentsegment mit der Stentkonstruktion C5S5 erzeugt. Beide Segmente weisen die Laserschnittbreite von 0,09 mm (CO₂-Laser), einen Expansionsdurchmesser von 3,0 mm und eine Stentsegmentlänge von 4,69 mm auf. Der Unterschied liegt im Stentaußendurchmesser von 1,7 mm (M) bzw. 1,4 mm (S).

Zu den bereits experimentell in Abschnitt 4.4 untersuchten Stents mit dem Design D16 und der Stentkonstruktion C5M11 werden Stents mit dem Design D16 und der Stentkonstruktion C5S11 mittels CO₂-Laser gefertigt. Alle Stents werden auf einen nominellen Ballondurchmesser von 3,0 mm expandiert und haben eine Stentlänge von 11 mm. Der Unterschied besteht im Stentaußendurchmesser von 1,7 mm (M) bzw. 1,4 mm (S).

Berechnung der mechanischen Stentkennwerte mittels FEA

Für die FEA werden die Stentsegmente C5M5 und C5S5 unter Berücksichtigung der folgenden Lastfälle untersucht:

- Stentexpansion durch Ballonexpansion auf den nominellen Durchmesser von 3,0 mm,
- Stententlastung durch Ballondeflation und
- Stentbelastung durch radialen Außendruck auf die Stentaußenfläche.

In Tab. 22 sind die Ergebnisse der FEA zusammengefasst.

Stentabmessungen [mm] Innen- x Außendurchmesser x Stentlänge	Expansionsverhältnis [%] Stentausgangs- zu Expansionsdurchmesser	Recoil [%]	Kollapsdruck [bar]
1,4 x 1,7x4,69	1 : 1,76	3,62	0,84
1,1 x 1,4x4,69	1 : 2,14	2,35	0,66

Tab. 22: FEA – Elastischer Recoil und Kollapsdruck bei Polymerstents mit dem Design D16 und der Stentkonstruktion C5M5 (1,7 mm) bzw. C5S5 (1,4 mm) bei Expansion auf 3,0 mm.

Die Stentsegmente mit dem größeren Stentprofil von 1,7 mm und somit mit dem kleinerem Expansionsverhältnis von Stentausgangs- zu Expansionsdurchmesser führen im Vergleich:

- zu einem um etwa 35 % höheren Recoil und
- zu einem um etwa 21 % höheren Kollapsdruck.

Der Abfall des Recoils von 3,6 % (C5M5) auf 2,4 % (C5S5) ist vernachlässigbar, da die Recoilwerte im Bereich bzw. unterhalb der Werte von auf dem Markt befindlichen Bare Metal Stents aus 316L mit 3 - 5 % und aus CoCr mit 5 % [145] liegen. Der Kollapsdruck beider Stentkonstruktionen liegt oberhalb von 0,5 bar, jedoch unterhalb von 1,0 bar. Aktuelle Bare Metal Stents weisen Kollapsdrücke von 1,0 – 1,5 bar auf, während in den 1990-ern die Werte 0,5 bar betrugen [145].

Für die Stents mit dem kleineren Stentprofil (C5S5) ergibt sich eine 5 French-Kompatibilität, so dass bei der Stentimplantation bzgl. des Profils eine kleinere Schleuse für die Katheterapplikation verwendet werden kann. Zusätzlich können Stenosen mit einem kleineren Durchmesser passiert werden. Da aus heutiger Sicht jedoch ein Direktstenting nicht möglich ist und einer Polymerstentimplantation eine Ballondilatation vorausgeht, ist das kleinere Stentprofil nicht zwingend erforderlich. Das größere Expansionsverhältnis führt beim Ausrichten der Struts zum Fließen des Werkstoffs in den hoch beanspruchten Bereichen, so dass der Blend dort lokal verstreckt wird. Das führt zu dem vernachlässigbar geringeren Recoil, jedoch gleichzeitig zu einer Verschlechterung des Tragverhaltens unter radialem Außendruck. Bei der Implantation sollte deshalb das Expansionsverhältnis berücksichtigt werden. Für die Stents mit einem Außendurchmesser von 1,4 mm ist der Expansionsdurchmesser von 2,5 mm dem von 3,0 mm vorzuziehen. Bei erforderlichem Expansionsdurchmesser von 3,0 mm ist ein Stent mit dem Außendurchmesser von 1,7 mm besser.

Berechnung des Verformungsverhaltens unter radialer Last mittels FEA

Die Simulation des Verformungsverhaltens unter radialem Außendruck liefert Aussagen zu Verformungszuständen in Abhängigkeit der Stentkonstruktion, wodurch die Qualität beurteilt werden kann.

Das Verformungsverhalten der modellierten Stentsegmente ist (nach Abschnitt 4.3.2) in Abb. 49 dargestellt. Die Radiusänderungen der Stentsegmente sind in zwei orthogonalen Richtungen bzgl. des Stentquerschnitts zueinander bestimmt worden, wie es sich aus der Verformung des Stents unter radialem Außendruck ergibt.

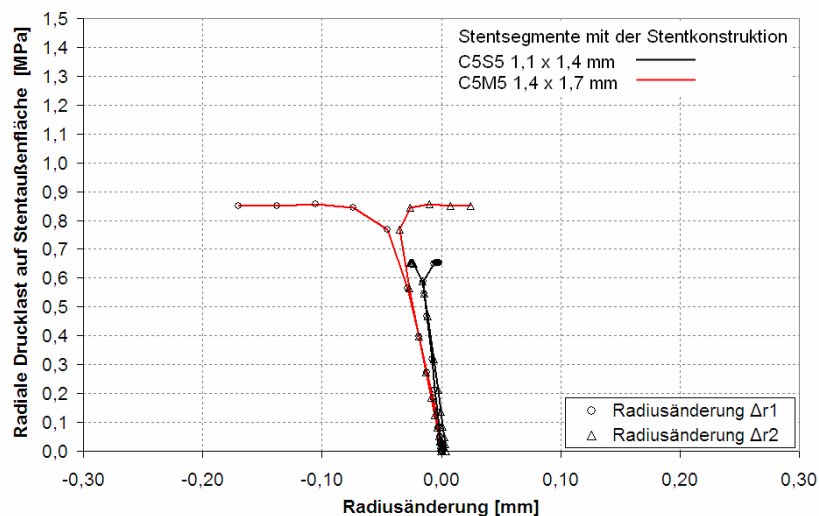


Abb. 49: FEA – Last-Radiusänderungs-Kurven der Stents mit der Stentkonstruktion C5M5 (1,7 mm, rot) bzw. C5S5 (1,4 mm, schwarz) bei Expansion auf 3,0 mm.

Unabhängig vom Expansionsverhältnis zeigt die Last-Radiusänderungs-Kurve des jeweiligen Stentsegmentes eine gleichmäßige Radiusänderung, die mit einer Ovalisierung des Stentsegmentes verbunden ist. Durch die Ovalisierung werden lokale Biegebeanspruchungen in die Struts induziert bis die Struktur spontan versagt. Ab diesem Zeitpunkt steigt die Radiusänderung, bleibt jedoch unterhalb von 10 % des Expansionsdurchmessers, bei konstant bleibendem Außendruck. Der Außendruck, bei dem der Stent versagt, ist als Kollapsdruck definiert. Bzgl. des Verformungsverhaltens unter radialem Außendruck zeigen beide Stentsegmente C5M5 bzw. C5S5 ein ähnliches Verhalten, so dass die Stentkonstruktion für beide Stentsegmente als geeignet erscheint.

Berechnung der Vergleichsspannung und plastischen Vergleichsdehnung mittels FEA

Bei der Stentexpansion sind die auf Zug beanspruchten Bereiche besonders durch Rissbildung gefährdet. Zur Beurteilung des Einflusses des Expansionsverhältnisses werden die von Mises Vergleichsspannung und die plastische Vergleichsdehnung (PEEQ) berechnet und ausgewertet (vgl. Abschnitt 4.3.3).

Das größere Expansionsverhältnis aus Stentausgangs- zu Expansionsdurchmesser führt bei den Stentsegmenten mit dem kleineren Stentaußendurchmesser von 1,4 mm zu höheren von Mises Vergleichsspannungen und damit assoziierten plastischen Vergleichsdehnungen in den durch Zug hoch beanspruchten Bereichen:

- von Mises Vergleichsspannungen: 120 MPa (1,7 mm) vs. 160 MPa (1,4 mm) und
- plastische Vergleichsdehnung: 1,4 (1,7 mm) vs. 1,6 (1,4 mm).

Die experimentell bestimmte Zugfestigkeit von 198 MPa und die Reißdehnung von 1,7 werden bei der Stentexpansion nicht überschritten. Nach der Ballondeflation fällt die von Mises Vergleichsspannung unabhängig vom Expansionsverhältnis bei beiden Stentsegmenten um etwa 70 %. Da die Stentsegmente mit dem Außendurchmesser von 1,4 mm im Vergleich größere von Mises Vergleichsspannungen und plastische Vergleichsdehnungen zeigen, ist für einen Expansionsdurchmesser von 3,0 mm ein Stent mit einem Außendurchmesser von 1,7 mm vorzuziehen.

Vergleich der Berechnungsergebnisse aus der FEA mit den experimentell bestimmten mechanischen Stentkennwerten

Zur experimentellen Validierung und wegen vorhandener Unsicherheiten bei der FEA, die durch die getroffene Idealisierung des physikalischen Problems entstehen, werden Stents mit dem Design D16 und folgenden Stentkonstruktionen aus getauchtem Halbzeug mit der Wandstärke von 0,15 mm gefertigt:

- C5M11 (CO₂-Laser, Design D16, Expansionsdurchmesser 3,0 mm, Stentlänge 11 mm, Halbzeugaußendurchmesser 1,7 mm)
- C5S11 (CO₂-Laser, Design D16, Expansionsdurchmesser 3,0 mm, Stentlänge 11 mm, Halbzeugaußendurchmesser 1,4 mm)

Die Stents mit der Stentkonstruktion C5M11 werden auf einen Ballonkatheter BIOTRONIK Lektos 3,0/10 mm montiert, während für die Stents mit der Stentkonstruktion C5S11 der Ballonkatheter BIOTRONIK Rithron 3,0/10 mm verwendet wird. Alle Stents werden im Wasserbad bei 37 °C innerhalb von 1 min auf den nominellen Ballondurchmesser von 3,0 mm expandiert (Abschnitt 4.4.1). Anschließend wird jeder Stent mit einem hydrostatischen, schrittweise steigenden, radialen Außendruck bis zum Stentversagen belastet (Abschnitt 4.4.2). Der Recoil und der Kollapsdruck werden nach Abschnitt 4.4 ermittelt und mit den Ergebnissen aus der FEA in Tab. 23 zusammenfassend dargestellt.

FEA/ Experiment	Stentabmessungen [mm] Innen- x Außendurchmesser x Stentlänge	Stent- anzahl	Recoil [%]	Kollapsdruck [bar]
FEA	1,4 x 1,7 x 4,69		3,6	0,84
	1,1 x 1,4 x 4,69		2,4	0,66
Experiment	1,4 x 1,7 x 10,52 ± 0,03	19	3,9 ± 0,7	0,49 ± 0,06
	1,1 x 1,4 x 10,56 ± 0,08	9	2,3 ± 1,2	0,36 ± 0,05

Tab. 23: FEA bzw. Experiment: Elastischer Recoil und Kollapsdruck bei Polymerstents mit der Stentkonstruktion C5M5 (1,7 mm) bzw. C5S5 (1,4 mm) bei Expansion auf 3,0 mm.

Die Stents zeigen ein gleichmäßiges Expansionsverhalten mit einem geringen Recoil von $3,9 \pm 0,7$ % (1,4 mm) bzw. $2,3 \pm 1,2$ % (1,7 mm). Die Oberflächenuntersuchungen mittels Rasterelektronenmikroskopie zeigen keine Anrisse oder andere Auffälligkeiten. Erkennbar sind die schmalen Struts bei den Stents wegen des kleineren Außendurchmessers der Halbzeuge von 1,4 mm bei gleicher Laserschnittbreite von 0,09 mm und des kleineren Expansionsverhältnisses des Stentausgangs- zu Expansionsdurchmesser. Dies führt zu einer Durchmesserzunahme, die nur durch ein Fließen mit anschließendem Verstrecken des Werkstoffs in den sogenannten Fließgelenken erfolgt. Die stärkere Ausrichtung der Struts entlang des Umfangs verursacht einen unwesentlich kleineren Recoil. Ebenfalls trägt die Struktur eine kleinere radiale Drucklast, was sich in dem Kollapsdruck von $0,36 \pm 0,05$ bar (1,4 mm) vs. $0,49 \pm 0,06$ bar (1,7 mm) äußert. Für einen Expansionsdurchmesser von 3,0 mm ist folglich ein Stent mit einem Außendurchmesser von 1,7 mm zu verwenden.

Qualitativ zeigt das Experiment mit der FEA bzgl. des Expansions- bzw. des Verformungsverhaltens unter radialem Außendruck eine ausreichende Übereinstimmung. Der experimentell ermittelte Recoil stimmt sehr gut mit dem aus der FEA überein, was in der Verwendung eines elastisch ideal-plastischen Werkstoffverhaltens bei der FEA begründet ist. Die Schwierigkeit bei der FEA liegt in der Abbildung des viskoelastischen Anteils des Blends aus PLLA/P(4HB) 77,5/22,5 % (w/w). So führt die Verwendung des genannten Werkstoffverhaltens mit isotroper Verfestigung zu höheren Kollapsdruckwerten als experimentell bestimmt. Unter Berücksichtigung des zu hohen Kollapsdruckes kann die FEA jedoch als kostengünstiges und Zeit ersparendes Werkzeug zur Designbewertung verwendet werden.

5.3.2 Einfluss des Expansionsverhältnisses unter Berücksichtigung des Expansionsdurchmessers auf die mechanischen Stenteigenschaften

Die individuelle Gefäßgeometrie erfordert Stentsysteme, die einen Durchmesserbereich abdecken können. Dies führt zu der Notwendigkeit verschiedener Stentkonstruktionen, die dies umsetzen. Dabei ist zu prüfen, welchen Einfluss das Expansionsverhältnis vom Stent-

ausgangsdurchmesser zum Expansionsdurchmesser vor allem auf das Tragverhalten des Stents bewirkt.

Für die FEA wird das in Abschnitt 4.3 beschriebene Stentsegment mit dem Design D16 und der Stentkonstruktion C5M5 auf den Ballondurchmesser von 3,5 mm expandiert. Folglich bleiben die Parameter: Laserschnittbreite von 0,09 mm (CO₂-Laser) und Stentsegmentlänge von 4,69 mm unverändert.

Zu den bereits in Abschnitt 4.4 erfolgten experimentellen Untersuchungen an Stents mit dem Design D16 und der Stentkonstruktion C5M11 mit Expansion auf 3,0 mm werden die gleichen Stents auf 3,5 mm expandiert. Alle Stents werden aus getauchten Halbzeugen mit einer Wandstärke von 0,15 mm mittels CO₂-Laser und einer Stentlänge von 11 mm gefertigt.

Berechnung der mechanischen Stentkennwerte mittels FEA

Für die FEA wird das Stentsegment unter Berücksichtigung der folgenden Lastfälle untersucht:

- Stentexpansion durch Ballonexpansion auf den nominellen Durchmesser von 3,0 bzw. 3,5 mm,
- Stententlastung durch Ballondeflation und
- Stentbelastung durch radialen Druck auf die Stentaußenfläche.

In Tab. 24 sind die Ergebnisse der FEA zusammengefasst.

Stentabmessungen [mm] Innen- x Außendurchmesser x Stentlänge	Expansions durchmesser [mm]	Expansionsverhältnis [%] Stentausgangs- zu Expansionsdurchmesser	Recoil [%]	Kollapsdruck [bar]
1,4 x 1,7 x 4,69	3,0	1 : 1,76	3,62	0,84
1,4 x 1,7 x 4,69	3,5	1 : 2,06	2,34	0,52

Tab. 24: FEA – Elastischer Recoil und Kollapsdruck bei Polymerstents mit dem Design D16 und der Stentkonstruktion C5M5 bei Expansion auf 3,0 bzw. 3,5 mm.

Durch die Erhöhung des Expansionsverhältnisses kann der Recoil geringfügig von 3,6 % auf 2,3 % reduziert werden. Beide Werte liegen im Bereich bzw. unterhalb der Werte von auf dem Markt befindlichen Bare Metal Stents aus 316L mit 3 - 5 % und aus CoCr mit 5 % [145]. Folglich können Stents mit der Stentkonstruktion C5M5 den Gefäßdurchmesserbereich von 3,0 – 3,5 mm abdecken.

Der Kollapsdruck ist stärker von dem Expansionsverhältnis abhängig. Die Erhöhung des Expansionsverhältnisses führt zu einem Kollapsdruckabfall von 0,84 bar auf 0,52 bar. Damit liegen beide Kollapsdruckwerte oberhalb von 0,5 bar, jedoch unterhalb von 1,0 bar. Aktuelle Bare Metal Stents weisen Kollapsdrücke von 1,0 – 1,5 bar auf, während in den 1990-ern die Werte um die 0,5 bar lagen [145]. Hinsichtlich des Tragverhaltens sollte deshalb ein

Expansionsdurchmesser von 3,0 mm für die Stents mit einem Außendurchmesser von 1,7 mm verwendet werden. Im Unterschied zu dem sich in Abschnitt 5.3.1 ergebendem Einfluss des Expansionsverhältnisses zeigt das gleiche Expansionsverhältnis bei den Stents mit dem Außendurchmesser von 1,7 mm einen geringeren Einfluss. Das ist in der geringeren Strutbreite bei den Stents mit einem Außendurchmesser von 1,4 mm begründet. Das Fließen mit dem anschließenden Verstrecken des Werkstoffs ist dort stärker ausgeprägt und reduziert das Tragverhalten der Stents.

Berechnung des Verformungsverhaltens unter radialem Außendruck mittels FEA

Das Verformungsverhalten der modellierten Stentsegmente ist nach Abschnitt 4.3.2 untersucht worden. Dabei sind die Radiusänderungen der Stentsegmente in zwei orthogonalen Richtungen bzgl. des Stentquerschnitts zueinander bestimmt worden, wie es sich aus der Verformung des Stents unter radialem Außendruck ergibt.

Die Last-Radiusänderungs-Kurven beider Stentsegmente mit dem Expansionsdurchmesser von 3,0 bzw. 3,5 mm zeigen ein ähnliches Verformungsverhalten, wie es bereits in Abb. 49 für den Expansionsdurchmesser von 3,0 mm dargestellt ist. Beide Stentsegmente zeigen eine gleichmäßige Radiusänderung, die mit einer Ovalisierung des Stentsegmentes verbunden ist. Durch die Ovalisierung werden lokale Biegebeanspruchungen in die Struts induziert bis die Struktur spontan versagt. Ab diesem Zeitpunkt steigt die Radiusänderung bei konstant bleibendem Außendruck. Das Tragverhalten unterscheidet sich lediglich in dem höheren Kollapsdruck (Tab. 24).

Berechnung der Vergleichsspannung und plastische Vergleichsdehnung mittels FEA

Zur Beurteilung des Einflusses des Expansionsverhältnisses bei gleichem Stentausgangsdurchmesser und veränderlichem Expansionsdurchmesser wird die von Mises Vergleichsspannung und die plastische Vergleichsdehnung (PEEQ) berechnet und ausgewertet (Abschnitt 4.3.3).

Das kleinere Expansionsverhältnis aus Stentausgangs- zu Expansionsdurchmesser führt im Stentsegment zu höheren von Mises Vergleichsspannungen und damit assoziierten plastischen Vergleichsdehnungen in den durch Zug hoch beanspruchten Bereichen:

- von Mises Vergleichsspannungen: 120 MPa (3,0 mm) vs. 180 MPa (3,5 mm) und
- plastischen Vergleichsdehnungen: 1,4 (3,0 mm) vs. 1,7 (3,5 mm).

Die experimentell bestimmte Zugfestigkeit von 198 MPa wird in beiden FEA nicht überschritten, während die experimentelle Reißdehnung von 1,7 bei dem größeren Expansionsdurchmesser von 3,5 mm erreicht wird. Nach der Ballondeflation fällt die von Mises Vergleichsspannung um etwa 60 % bei 3,5 mm und um 70 % bei 3,0 mm Expansion.

Das Erreichen der plastischen Vergleichsdehnung ist mit dem lokalen Versagen des Blends zu verstehen, das sich in Anrissen in der Stentstruktur äußern kann. Diese Anrisse können zum Stentversagen führen. Bzgl. der Ergebnisse der FEA hinsichtlich der Beanspruchungen, ist der Expansionsdurchmesser von 3,5 mm zu vermeiden. Im Vergleich zu den Ergebnissen aus Abschnitt 4.3.3 sind die von Mises Vergleichsspannung und die plastische Vergleichsdehnung bei demselben Expansionsverhältnis und größerer Strutbreite größer. Die Ergebnisse sind im Experiment zu validieren.

Experimentelle Bestimmung der mechanischen Stentkennwerte im Vergleich zur FEA

Um die Ergebnisse der FEA zu überprüfen werden Stents mit der Stentkonstruktion C5M11 (CO₂-Laser, Design D16, Stentlänge 11 mm, Halbzeugaußendurchmesser 1,7 mm) aus getauchtem Halbzeug mit der Wandstärke von 0,15 mm gefertigt.

Die Stents werden auf einen Ballonkatheter BIOTRONIK Rithron 3,0/10 mm bzw. einen Ballonkatheter von Tefha AP36-040A 3,5 mm montiert. Alle Stents werden im Wasserbad bei 37 °C innerhalb von 1 min auf den nominellen Ballondurchmesser von 3,0 mm bzw. 3,5 mm expandiert (Abschnitt 4.4.1). Anschließend wird jeder Stent mit einem hydrostatischen, schrittweise steigenden, radialen Außendruck bis zum Stentversagen belastet (Abschnitt 4.4.2). Der Recoil und der Kollapsdruck werden nach Abschnitt 4.4 ermittelt. Die Ergebnisse sind in Tab. 25 vergleichend mit denen aus der FEA zusammengefasst.

FEA/ Experiment	Stentabmessungen [mm] Innen- x Außendurchmesser x Stentlänge	Stent- anzahl	Expansions- durchmesser [mm]	Recoil [%]	Kollapsdruck [bar]
FEA	1,4 x 1,7 x 4,69		3,0	3,62	0,84
	1,4 x 1,7 x 4,69		3,5	2,34	0,52
Experiment	1,4 x 1,7 x 10,52 ± 0,03	19	3,0	3,9 ± 0,7	0,49 ± 0,06
	1,4 x 1,7 x 10,34 ± 0,04	5	3,5	5,3 ± 0,3	0,28 ± 0,05

Tab. 25: FEA bzw. Experiment: Elastischer Recoil und Kollapsdruck bei Polymerstents mit der Stentkonstruktion C5M5 bei Expansion auf 3,0 bzw. 3,5 mm.

Die Stents zeigen ein gleichmäßiges Expansionsverhalten mit einem sehr geringen Recoil von $3,9 \pm 0,7$ % (3,0 mm) bzw. $5,3 \pm 0,3$ % (3,5 mm). Die Oberflächenuntersuchungen mittels Rasterelektronenmikroskopie zeigen keine Anrisse oder andere Auffälligkeiten bei den auf 3,0 mm expandierten Stents. Bei den auf 3,5 mm expandierten Stents sind vereinzelt Anrisse der LEZ im hoch beanspruchten Bereich der Struts zu erkennen. Das kleinere Expansionsverhältnis führt zu einer Durchmesserzunahme, die nur durch ein Fließen mit anschließendem Verstrecken der Struts in den sogenannten Fließgelenken erfolgen kann. In diesen Fließgelenken werden die Struts gebogen. Die stärkere Ausrichtung der Struts entlang des Umfangs verursacht einen unwesentlich größeren Recoil. Ebenfalls

trägt die Stentkonstruktion eine kleinere radiale Last, was sich in dem Kollapsdruck von $0,28 \pm 0,05$ bar (3,5 mm) vs. $0,49 \pm 0,06$ bar (3,0 mm) äußert.

Der Anstieg des Recoils von $3,9 \pm 0,7\%$ (3,0 mm) auf $5,3 \pm 0,3\%$ (3,5 mm) ist vernachlässigbar, da die Recoilwerte im Bereich der Werte von auf dem Markt befindlichen Bare Metal Stents aus 316L mit 3 - 5 % und aus CoCr mit 5 % [145] liegen. Der größere Expansionsdurchmesser von 3,5 mm verursacht eine Reduzierung des Tragverhaltens der Stentstruktur. Der Kollapsdruck von $0,28 \pm 0,05$ bar liegt unterhalb von 0,5 bar, so dass hinsichtlich des Tragverhaltens die Stentkonstruktion vorzugsweise für Gefäßdurchmesser von 3,0 mm verwendet werden sollte.

Hinsichtlich des elastischen Recoils stimmen die Ergebnisse der FEA für den Expansionsdurchmesser von 3,0 mm mit den experimentellen Ergebnissen gut überein. Bei dem Expansionsdurchmesser von 3,5 mm ergibt sich jedoch ein experimenteller Recoil von $5,3 \pm 0,3\%$, der etwa doppelt so groß ist wie der in der FEA bestimmte Recoil 2,34 %. Qualitativ zeigt das Experiment mit der FEA eine ausreichende Übereinstimmung bzgl. des Expansionsverhaltens sowie dem Verformungsverhalten unter radialem Außendruck. Die Idealisierung des elastisch ideal-plastischen Werkstoffverhaltens des Blends aus PLLA/P(4HB) 77,5/22,5 % (w/w) bei der FEA hat jedoch höhere Kollapsdruckwerte zur Folge. Unter Berücksichtigung dieser Idealisierung kann die FEA als kostengünstiges und Zeit ersparendes Werkzeug zur Designbewertung weiter verwendet werden, da die Tendenz der Kollapsdrücke mit denen aus dem Experiment übereinstimmt.

5.3.3 Einfluss der Halbzeugwandstärke auf die mechanischen Stentkennwerte

Das geringe Stentprofil führt zur Reduzierung des Tragverhaltens des Stents unter radialem Außendruck. Dies erfordert eine Optimierung bzw. Verstärkung der Stentkonstruktion, die über eine Stentwandstärkeveränderung umsetzbar ist. Dabei ist zu untersuchen inwieweit sich die Stentwandstärkeveränderung bzw. das Expansionsverhältnis des Stentausgangsdurchmessers zum Expansionsdurchmesser auf das Tragverhalten auswirkt.

Die Variation der Halbzeugwandstärke bzw. der Stentwandstärke orientiert sich am Innendurchmesser des Führungskatheters und die zugehörigen Einführschleusen. Nach Krakau et al. [94] werden für koronare Interventionen Führungskatheter mit 6 bzw. 7 French mit einem Innenlumen von 1,78 mm bzw. 1,88 mm verwendet. Die größte Stentwandstärke sollte somit kleiner 1,78 mm bzw. 1,88 mm sein, um einen 6 bzw. 7 French Führungskatheter verwenden zu können.

Für die FEA wird das in Abschnitt 4.3 beschriebene Stentsegment mit dem Design D16 und der Stentkonstruktion C5M5 mit den Wandstärken von 0,14/0,15/0,16/0,17/0,18 mm betrachtet. Dabei werden eine Laserschnittbreite von 0,09 mm (CO₂-Laser), ein Expansions-

durchmesser von 3,0 mm und eine Stentsegmentlänge von 4,69 mm berücksichtigt. Der Halbzeugdurchmesser bleibt mit 1,4 mm unverändert.

Für die experimentelle Untersuchung werden Stents aus getauchten Halbzeugen mit einem konstanten Innendurchmesser von 1,4 mm mit dem Design D16 und der Stentkonstruktion C5M11 gefertigt. Die folgenden Halbzeugwandstärken werden betrachtet: 0,14/0,15/0,16/-0,17/0,18 mm. Alle Stents werden mittels CO₂-Laser und einer Stentlänge von 11 mm gefertigt und anschließend auf einen Expansionsdurchmesser von 3,0 mm expandiert.

Berechnung der mechanischen Stentkennwerte mittels FEA

Für die FEA werden die Stentsegmente mit den genannten Stentwandstärken hinsichtlich folgender Lastfälle untersucht:

- Stentexpansion durch Ballonexpansion auf den nominellen Durchmesser von 3,0 mm,
- Stententlastung durch Ballondeflation und
- Stentbelastung durch radialen Außendruck auf die Stentaußenfläche.

In Tab. 26 sind die Ergebnisse der FEA zusammengefasst.

Stentabmessungen [mm] Innendurchmesser x Außendurchmesser	Expansionsverhältnis [%] Stentausgangs- zu Expansionsdurchmesser	Recoil [%]	Kollapsdruck [bar]
1,40 x 1,68	1 : 1,79	3,62	0,71
1,40 x 1,70	1 : 1,76	3,62	0,85
1,40 x 1,72	1 : 1,74	3,62	1,01
1,40 x 1,74	1 : 1,72	3,62	1,12
1,40 x 1,76	1 : 1,70	3,61	1,36

Tab. 26: FEA – Elastischer Recoil und Kollapsdruck bei Polymerstents mit dem Design D16 und der Stentkonstruktion C5M5 mit variabler Wandstärke bei Expansion auf 3,0 mm.

Die Halbzeugwandstärke zeigt in der FEA keinen Einfluss auf den Recoil, während der Kollapsdruck mit zunehmender Wandstärke steigt:

- Recoil: 3,6 % (0,14 mm – 0,18 mm) und
- Kollapsdruck: 0,71 bar (0,14 mm) bis 1,36 bar (0,18 mm).

Somit wird durch eine 20 %-ige Erhöhung der Halbzeugwandstärke eine Verdopplung des Kollapsdruckes erreicht. Während die Kollapsdrücke der Stentsegmente mit den Wandstärken 0,14 mm und 0,15 mm oberhalb der Kollapsdrücke von Bare Metal Stents in den 1990-ern liegen, befinden sich die Kollapsdrücke der Stentsegmente ab einer Wandstärke von 0,16 mm im Bereich der Kollapsdrücke von aktuellen Bare Metal Stents mit 1,0 – 1,5 bar [145].

Da die Stentwandstärke für den Recoil unerheblich ist und bereits mit einer Erhöhung von 7 % bzgl. der Stentwandstärke von 0,15 mm eine Kollapsdruckerhöhung von 19 % bewirkt

wird, liegt die Überlegung nahe einen Stent mit einer größeren Wandstärke zu nutzen. Bei Verwendung einer Stentwandstärke von 0,16 mm bzw. 0,18 mm und einem Stentinnendurchmesser von 0,14 mm ergibt sich ein Stentprofil von 1,72 mm bzw. 1,76 mm. Beide Stentprofile erlauben die Verwendung eines 6 French Führungskatheters.

Berechnung des Verformungsverhaltens unter radialer Last mittels FEA

Das Verformungsverhalten der modellierten Stentsegmente unter Berücksichtigung der Wandstärkenvariation von 0,140 – 0,180 mm in 0,01 mm Schritten ist in Abb. 50 zusammengefasst. Dargestellt sind die Radiusänderungen in zwei orthogonalen Richtungen bzgl. des Stentquerschnitts unter radialen Außendruck auf die Stentaußenfläche.

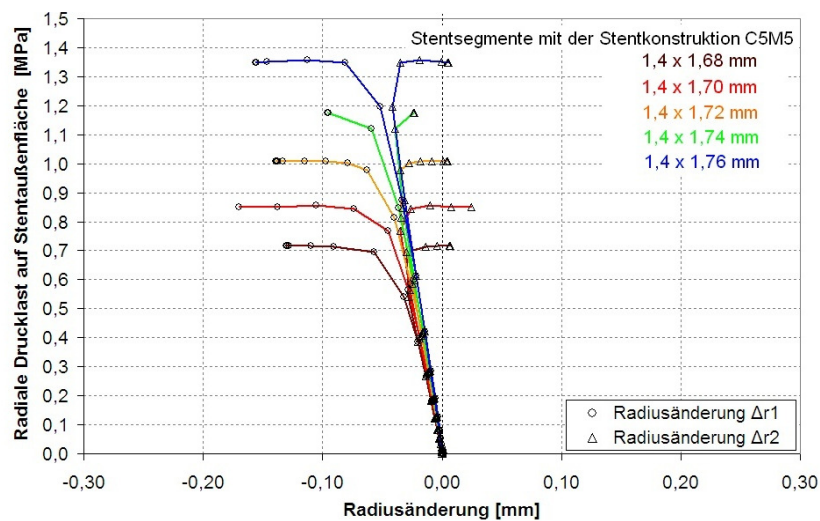


Abb. 50: FEA – Last-Radiusänderungs-Kurven der Stents mit dem Design D16, der Stentkonstruktion C5M5 und einer variablen Wandstärke bei Expansion auf 3,0 mm.

Die Last-Radiusänderungs-Kurven weisen eine gleichmäßige Radiusänderung vor, die mit einer Ovalisierung des Stentsegmentes verbunden ist. Diese verursacht bei den Struts Biegebeanspruchungen, bis die Struktur spontan versagt. Anschließend steigt die Radiusänderung, bleibt jedoch unterhalb von 10 % des Expansionsdurchmessers, bei konstantem Außendruck. Das Tragverhalten der Stentsegmente unterscheidet sich lediglich in dem höheren Kollapsdruck, der mit zunehmender Stentwandstärke steigt (Tab. 26).

Berechnung der Vergleichsspannung und plastische Vergleichsdehnung mittels FEA

Bei der Stentexpansion sind die auf Zug beanspruchten Bereiche besonders durch Rissbildung gefährdet. Zur Beurteilung des Wandstärkeneinflusses und somit des Einflusses des Expansionsverhältnisses werden die von Mises Vergleichsspannung und die plastische Vergleichsdehnung (PEEQ) nach Abschnitt 4.3.3 berechnet und ausgewertet.

Unabhängig von der gewählten Stentwandstärke treten die höchsten von Mises Vergleichsspannungen und plastischen Vergleichsdehnungen in den auf Zug beanspruchten Bereichen

der Stentsegmente auf. Die größte von Mises Vergleichsspannung beträgt 120 MPa und die größte plastische Vergleichsdehnung 1,4 bei allen Stentsegmenten unabhängig von der Wandstärke. Die experimentell bestimmte Zugfestigkeit von 198 MPa und die Reißdehnung von 1,7 werden bei der Stentexpansion nicht überschritten. Nach der Ballondeflation fällt die von Mises Vergleichsspannung bei allen Stentsegmenten um etwa 75 %. Die Erhöhung der Stentwandstärke bzw. des Expansionsverhältnisses zeigen somit keinen Einfluss auf die Beanspruchung der Stentsegmente. Alle Wandstärken erscheinen somit als geeignet.

Vergleich der Berechnungsergebnisse aus der FEA mit den experimentell bestimmten mechanischen Stentkennwerten

Zur Untersuchung des Wandstärkeneinflusses auf die mechanischen Stenteigenschaften werden je 6 Polymerstents mit dem Design D16 und der Stentkonstruktion C5M11 mittels CO₂-Laser aus getauchtem Halbzeug gefertigt. Die Halbzeuge haben dabei folgende Abmaße: einen Halbzeuginnendurchmesser von 1,4 mm und eine variable Wandstärke von 0,14 - 0,18 mm in 0,01 mm Schritten.

Alle Stents werden auf einen Ballonkatheter BIOTRONIK Lektion 3,0/10 mm montiert und im Wasserbad bei 37 °C innerhalb von 1 min auf den nominellen Ballondurchmesser von 3,0 mm expandiert (Abschnitt 4.4.1). Anschließend wird jeder Stent mit einem hydrostatischen, schrittweise steigenden, radialen Außendruck bis zum Stentversagen belastet (Abschnitt 4.4.2). Die Ergebnisse des Recoils und des Kollapsdrucks sind mit den Ergebnissen aus der FEA in Tab. 27 gegenübergestellt.

FEA/ Experiment	Stentabmessungen [mm] Innen- x Außendurchmesser x Stentlänge	Stent- anzahl	Recoil [%]	Kollapsdruck [bar]
FEA	1,40 x 1,68 x 4,69		3,62	0,71
	1,40 x 1,70 x 4,69		3,62	0,85
	1,40 x 1,72 x 4,69		3,62	1,01
	1,40 x 1,74 x 4,69		3,62	1,12
	1,40 x 1,76 x 4,69		3,61	1,36
Experiment	1,40 x 1,68 x 10,54 ± 0,03	6	3,8 ± 1,8	0,43 ± 0,05
	1,40 x 1,70 x 10,55 ± 0,01	6	3,6 ± 0,2	0,38 ± 0,01
	1,40 x 1,72 x 10,52 ± 0,02	6	3,7 ± 0,4	0,54 ± 0,05
	1,40 x 1,74 x 10,53 ± 0,05	6	7,1 ± 0,8	0,59 ± 0,06
	1,40 x 1,76 x 10,55 ± 0,33	6	3,3 ± 0,5	0,64 ± 0,06

Tab. 27: FEA bzw. Experiment: Elastischer Recoil und Kollapsdruck bei Polymerstents mit der Stentkonstruktion C5M5 und variabler Wandstärke von 0,140 – 0,180 mm bei Expansion auf 3,0 mm.

Die Stents zeigen ein gleichmäßiges Expansionsverhalten mit einem geringen Recoil von 3,8 ± 1,8 % (1,4 x 1,68 mm) bzw. 3,3 ± 0,5 % (1,4 x 1,76 mm). Lediglich der Recoil bei den

Stents mit einer Wandstärke von 0,17 mm ist bei gleichem Expansionsverhalten unerklärlich hoch. Die Auf-/Ausrichtung der Struts entlang des Umfangs ist wegen des geringen Unterschieds im Expansionsverhältnis von 1 : 1,79 zu 1 : 1,70 gleich. Die Erhöhung der Wandstärke um 27 % von 0,14 mm auf 0,18 mm bewirkt eine Kollapsdruckerhöhung um 33 %: $0,43 \pm 0,05$ bar (1,4 x 1,68 mm) vs. $0,64 \pm 0,06$ bar (1,4 x 1,76 mm). Ab einer Stentwandstärke von 0,16 mm liegt der Kollapsdruck oberhalb von 0,5 bar und somit im Bereich der Kollapsdruckwerte von Bare Metal Stents Ende der 90-er. Die Erhöhung der Stentwandstärke erscheint deshalb als gerechtfertigt.

Qualitativ zeigt das Experiment mit der FEA eine ausreichende Übereinstimmung bzgl. des Expansionsverhaltens sowie des Verformungsverhaltens unter radialem Außendruck. Der experimentell ermittelte Recoil stimmt sehr gut mit dem aus der FEA überein, das in der Verwendung eines elastisch ideal-plastischen Werkstoffverhaltens bei der FEA begründet ist. Die Schwierigkeit bei der FEA liegt in der Abbildung des viskoelastischen Anteils des Blends aus PLLA/P(4HB) 77,5/22,5 % (w/w). So führt die Verwendung des genannten Werkstoffverhaltens mit isotroper Verfestigung zu höheren Kollapsdruckwerten als experimentell bestimmt. Unter Berücksichtigung des zu hohen Kollapsdrucks kann die FEA jedoch als kostengünstiges und Zeit ersparendes Werkzeug zur Designoptimierung verwendet werden.

Bei einer Halbzeugwandstärke von 0,18 mm und einem Innendurchmesser von 1,4 mm ergibt sich ein Stentaußendurchmesser von 1,76 mm, so dass die Verwendung eines 6 French Führungskatheters möglich ist. Enge stenosierte Gefäße können somit überwunden werden. Durch die größere Wandstärke ragt der Stent jedoch weiter in das Gefäßlumen als ein Bare Metal Stent mit einer durchschnittlichen Wandstärke von 0,08 mm. Bei gleichem Ballondurchmesser würde der Polymerstent so das Gefäß stärker überdehnen und dadurch stärkere Beanspruchungen hervorrufen. Zamora et al. [195] berichten über den Effekt des Stent-Oversizings bei Nitinolstents im Tier. Dieser führt dort zu einer Begünstigung von In-Stent-Restenosen und zu einer späteren Gefäßlumenreduzierung. Dirsch et al. [45] untersuchten den Effekt im Kaninchen. Dort führte das Stent-Oversizing von Bare Metal Stents zu einer Neointimaverletzung, Thrombenbildung, Mediakomprimierung und teilweise auftretender Medianekrose. Bei beiden Untersuchungen wurden Bare Metal Stents verwendet, die eine höhere Steifigkeit aufweisen als Stents aus dem Blend PLLA/P(4HB) 77,5/22,5 % (w/w). Hinzu kommt die höhere Flächenabdeckung des Gefäßes bei der Polymerstentimplantation, die bei den Stents mit der Stentkonstruktion C5M11 mit 30 % höher als die bei Bare Metal Stents 12 - 23 % ist [106]. Dies könnte zu geringeren Intimaverletzungen führen, da durch die breiteren Struts die Kraftübertragung flächiger wird. Hinzu kommt die geringere Steifigkeit des Blends, wodurch die Intima ebenfalls geringer beansprucht wird. Um die Gefäßüberdehnung zu vermeiden, sollte der Ballondurchmesser an die Gegebenheiten des Polymerstents angepasst werden.

6 Entwicklung einer koronaren Polymerstent – Prototypenreihe

6.1 Entwicklung von Stentdesigns für bioabsorbierbare Polymerstents unter Berücksichtigung der Laserschneidtechnologie

Für die Stentfertigung werden verschiedene Technologien, wie das Laserschneiden, das Rundflechten oder das Wickeln genutzt. Im Rahmen dieser Arbeit findet die Laserschneidtechnologie Anwendung. Dabei bieten sich für die Polymerstentfertigung Gaslaser wie der CO₂-Laser und Festkörperlaser wie der Ti:Sa-Laser an. Mittels beider Lasertypen lassen sich Halbzeuge aus Polymeren strukturieren.

Bei der Strukturierung mittels CO₂-Laser entsteht ein hoher Wärmeeintrag im Schnittbereich, der zur Ausprägung einer Lasereinflusszone führt. In diesem Bereich kommt es zum lokalen Aufschmelzen des Werkstoffs mit Veränderung der Werkstoffeigenschaften. Die Untersuchung an mittels CO₂-Laser gefertigten Stents in Abschnitt 5.2.3 zeigen jedoch gute mechanische Stenteigenschaften, so dass die Ausbildung der Lasereinflusszone als positiv eingestuft wird. Weiterhin stand der CO₂-Laser während des gesamten Bearbeitungszeitraumes zur Verfügung, so dass die Polymerstentdesigns für diesen Laser optimiert sind.

Bei der Stentfertigung mittels Ti:Sa-Lasers entsteht wegen der ultrakurzen Laserpulse keine Lasereinflusszone, sondern der Werkstoff geht unmittelbar von der festen in die gasförmige Phase über. Ebenfalls ist die Schnittbreite mit 0,03 mm um ein Drittel kleiner als bei der Strukturierung mittels CO₂-Laser. Das führt zu anderen möglichen Designansätzen. Da die Designentwicklung jedoch auf den CO₂-Laser ausgelegt ist, werden die Designansätze durch zusätzliche Geometrieelemente für die Stentfertigung mittels Ti:Sa-Laser angepasst.

Neben der Betrachtung der Fertigungstechnologie spielt bei der Entwicklung koronarer Stents die Dimension des Gefäßes eine entscheidende Rolle, da der Gefäßdurchmesser gleichzeitig der Zieldurchmesser des expandierten Stents ist. Das Expansionsverhalten des Stents hängt dabei von der Anzahl n , der über den Umfang verteilten Strukturelemente, sowie deren Geometrie ab. Ziel ist es möglichst viele Strukturelemente über den Umfang zu verteilen, da diese ein n -Eck im expandierten Zustand aufspannen und sich so der Stentquerschnitt mit größer werdenden n einer Kreisform annähert.

Zur Entwicklung von Stentdesigns für bioabsorbierbare Polymerstents werden zunächst die Möglichkeiten zur Designgestaltung bei der Stentfertigung mittels CO₂- und Ti:Sa-Laser betrachtet, um daraus die Stentdesigns zu generieren. Anschließend werden die Stentdesigns mit den Abkürzungen für die Stentkonstruktionen in einer Übersicht zusammengefasst.

6.1.1 Möglichkeiten zur Designgestaltung unter Berücksichtigung der Schneidtechnologie mittels CO₂- bzw. Ti:Sa-Laser

Designgestaltung unter Berücksichtigung der Schneidtechnologie mittels CO₂-Laser

Für die Polymerstentfertigung bietet sich der CO₂-Laser an, da Polymere im ferninfraroten Licht eine starke Absorption aufweisen. Die hergestellten Halbzeuge aus dem Blend PLLA/P(4HB) können durch die emittierte Laserstrahlung strukturiert werden. Der Nachteil dieser Laserschneidtechnologie liegt jedoch in dem hohen Wärmeeintrag bei der Strukturierung, wodurch sich eine Schnittbreite von etwa 0,090 mm ergibt. Durch den Laserstrahl kommt es zu einem lokalen Aufschmelzen des Polymers mit ausgeprägter Lasereinflusszone. Filigrane Stentstrukturen sind so nur schwer herstellbar und das Ausschneiden großflächiger Elemente, sogenannte Opferstücke wie bei Bare Metal Stents, sollte eher vermieden werden. Somit ergeben sich im Unterschied zu Bare Metal Stent Designs mit hohen Strutbreiten und einer höheren Gefäßabdeckung. Die hohen Strutbreiten ermöglichen ein hohes Tragverhalten des Polymerstents. Während des gesamten Bearbeitungszeitraumes dieser Arbeit stand der CO₂-Laser zur Verfügung, wodurch das Hauptaugenmerk bei der Designgestaltung auf diesen Laser gelegt wurde.

Die Erzeugung der Designentwürfe erfolgt zweidimensional als Abwicklung der Stentmantelfläche. Aus der Schnittbreite des CO₂-Lasers von 0,090 mm und dem Halbzeugaußendurchmesser ergeben sich die Möglichkeiten zur Schnittanordnung. Geometrisch gibt es die Möglichkeit die Schnittkonturen mit folgenden Elementen anzuordnen: V, W, liegendes S, Y und T waagerecht bzw. senkrecht. Diese Elemente können beliebig durch Polygone verrundet werden. Zur Vereinheitlichung der Begriffe wird folgende Nomenklatur eingeführt:

- Als Struts werden die Strukturelemente der Stents bezeichnet.
- Stege sind ausschließlich Struts, die waagerecht, d. h. in Stentlängsrichtung verlaufen.
- In den Verbindungspunkten treffen sich Struts auf einem Steg.

Unter Berücksichtigung der Schnittbreite des CO₂-Lasers von 0,090 mm und der Möglichkeit der Schnittkonturanordnung ergeben sich verschiedene Strutanordnungen (Abb. 51).

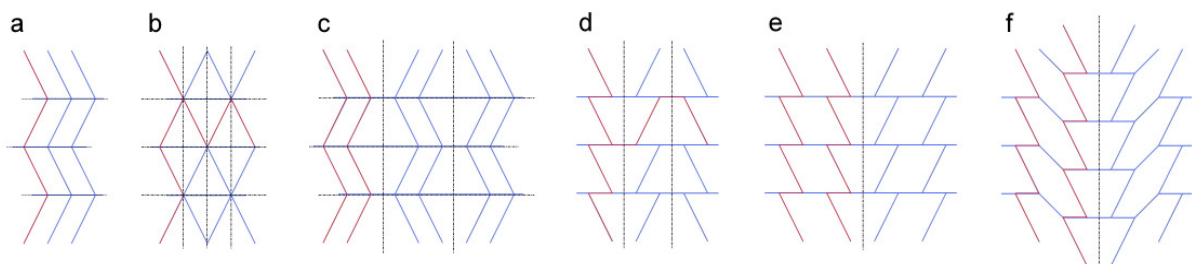


Abb. 51: Möglichkeiten zur Strutanordnung über den Stentumfang und –länge unter Berücksichtigung der CO₂-Laserparameter. Stentdesigns mit zirkulärem Zick-Zack-Verlauf (a – c) bzw. Z-Verlauf der Strutelemente (d – f).

Die möglichen Strutanordnungen werden im Folgenden beschrieben:

- Zick-Zack-Anordnung der Struts über den Umfang, d. h. senkrecht bzw. tangential, die sich in Abhängigkeit der gewünschten Stentlänge über diese wiederholt. (Abb. 51a)
- Zick-Zack-Anordnung der Struts über den Umfang, die sich an senkrecht verlaufenden Symmetrielinien spiegelt. Bei Betrachtung der Struts zwischen den Stegen ergibt sich in longitudinaler Richtung ebenfalls eine Zick-Zack-Anordnung. (Abb. 51b)
- Doppelte Zick-Zack-Anordnung der Struts über den Umfang, die sich an senkrechten Symmetrielinien spiegelt. (Abb. 51c)
- Z-Anordnung der Struts über den Umfang, die sich an senkrecht verlaufenden Symmetrielinien spiegelt. Daraus ergibt sich in longitudinaler Richtung eine Zick-Zack-Anordnung der Struts zwischen den Stegen. (Abb. 51d)
- Doppelte Z-Anordnung der Struts über den Umfang, die sich an senkrechten Symmetrielinien spiegelt. (Abb. 51e)
- Doppelte Z-Anordnung der Struts über den Umfang, wobei die zweite Z-Anordnung um eine halbe Z-Höhe über den Umfang versetzt ist. Die doppelte Z-Anordnung spiegelt sich an senkrechten Symmetrielinien. (Abb. 51f)

Die Betrachtungen in diesem Abschnitt führen zu sechs möglichen Strutanordnungen, die für die Stentfertigung mittels CO₂- bzw. Ti:Sa-Laser als geeignet erscheinen und z. T. bereits patentiert sind [143]. Für die Stentfertigung mittels Ti:Sa-Lasers müssen die Designs jedoch mit zusätzlichen Geometrieelementen optimiert werden.

Optimierung der Designs für die Stentfertigung mittels Ti:Sa-Laser

Eine Alternative zur Stentfertigung mittels CO₂-Laser bietet der Ti:Sa-Laser. Hierbei erfolgt die Werkstoffbearbeitung mit ultrakurzen Laserpulsen. Dadurch geht der bearbeitete Werkstoff unmittelbar von der festen in die gasförmige Phase über. Dadurch wird kein Aufschmelzen des Werkstoffs verursacht. Da der Werkstoffabtrag durch den fehlenden Wärmeeintrag bzw. das fehlende Aufschmelzen des Werkstoffs geringer ist, entstehen bei gleichem Design, d. h. gleicher Schneidbahnanordnung Stents mit höheren Strutbreiten.

Durch die deutlich geringere Schnittbreite besteht die Möglichkeit Designs zu entwickeln, die den Designs von kommerziellen Bare Metall Stents ähnlich sind. Wegen des viskoelastischen Werkstoffverhaltens des Blends PLLA/P(4HB) werden mit Bare Metal Stent Designs jedoch nicht vergleichbare mechanische Stenteigenschaften erzielt. Weiterhin entsteht durch die höhere Strutbreite ein Stent mit einer höheren Tragfähigkeit.

Die entstehenden Schnitte weisen scharfe Schnittkanten bzw. -enden auf, die bei der Stentexpansion ein Risiko wegen der Kerbwirkung darstellen. Die schmalen Schnitte führen an den Schnittenden zu einer Sollrisstelle, die mit zusätzlichen Geometrien verrundet werden

muss. Dabei erscheint das Einfügen von zirkulären Geometrien (Abb. 52) als sinnvoll. Eine weitere Möglichkeit bietet die Verbreiterung des Schnittes durch doppelte Schneidbahnen, die dicht benachbart sind.

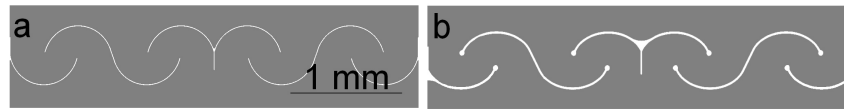


Abb. 52: Beispiele für das Verrunden der Schnittenden bzw. Verbreitern der Schnitte bei der Stentfertigung mittels Ti:Sa-Lasers.

Die möglichen Strutanordnungen bei der Stentfertigung mittels CO₂-Laser können folglich unter Berücksichtigung zirkulärer Geometrien bei der Stentfertigung mittels Ti:Sa-Laser angepasst werden.

6.1.2 Stentdesigns für koronare Polymerstents

Polymere weisen ein viskoelastisches Werkstoffverhalten auf, während Bare Metal Stents aus 316L bzw. CoCr ein elastisch-plastisches Werkstoffverhalten zeigen. Daraus ergeben sich unterschiedlich hohe Werkstoffkennwerte. So ist der Elastizitätsmodul von PLLA bzw. P(4HB) um den Faktor 100 bzw. 10 000 und die Zugfestigkeit um den Faktor 10 kleiner. Die Reißdehnung von P(4HB) ist jedoch mit etwa 1 000 % wesentlich höher als die von 316L (30 %), während die von PLLA mit 6 % um Faktor 5 kleiner ist als die von 316L [68, 188]. Dies führt bei der Entwicklung von Stentdesigns für bioabsorbierbare Polymerstents zur höheren Strutbreiten, um die notwendigen Radialfestigkeiten zu erreichen. Eine weitere Erhöhung des Tragverhaltens kann durch höhere Stentwandstärken erreicht werden.

Im Folgenden werden unter Berücksichtigung der Überlegungen aus Abschnitt 6.1.1 die Möglichkeiten der Designgestaltung hinsichtlich der Strut- bzw. Steganordnung zusammenfassend nach Designname dargestellt. Dabei ist der abgewickelte unexpandierte Stentausschnitt (grau) und der abgewickelte expandierte Stentausschnitt (blau) mit den Verbindungspunkten (rot) dargestellt. Ebenfalls wird das Verformungsverhalten bei Ballonexpansion bzw. -deflation und unter radialem Außendruck diskutiert.

Stentdesigns mit einfachen Ringelementen bzgl. des Stentumfangs

Im Folgenden werden aus der Betrachtung zu den möglichen Schnittkonturen aus Abschnitt 6.1.1 mögliche Strutformen diskutiert. Die Strutformen bilden dabei bzgl. des Stentumfangs ein einfaches Ringelement, das an senkrechten Symmetrielinien gespiegelt werden kann. In Abhängigkeit der Anzahl der Spiegelungen ergibt sich die Stentlänge.

Design D16

Bei Design D16 erstrecken sich die Stege über die gesamte Stentlänge (Abb. 53a). Die Struts spiegeln sich in den waagerechten Symmetrielinien, die entlang der Stege verlaufen, so dass sich eine Zick-Zack-Anordnung über den Umfang ergibt. Diese wird waagerecht in Abhängigkeit der gewünschten Stentlänge wiederholt.

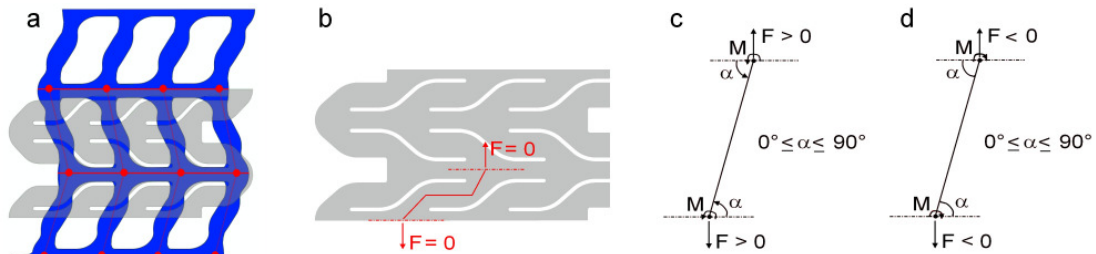


Abb. 53: Ausschnitt Design D16 (a) im unexpandierten (grau) bzw. expandierten (blau) Zustand. Schematische Betrachtung der Struttaufrichtung im unexpandierten Zustand (b), bei Expansion (c) und nach Ballondeflation (d).

Im unexpandierten Zustand (Abb. 53b) verlaufen die Struts parallel zu den Stegen, so dass der Winkel α zwischen Steg und Strut 0° beträgt. Bei der Ballonexpansion (Abb. 53c) stellen sich die Struts in Umfangsrichtung auf, so dass sich der Winkel α zwischen 0° und 90° einstellt. Die Struts drehen sich um die Verbindungspunkte und üben so ein Drehmoment aus. Dabei werden die Struts an den Verbindungspunkten auf der einen Seite auf Zug und auf der anderen Seite auf Druck beansprucht. Die Drehmomente sind in allen Verbindungspunkten gleich orientiert. Nach der Ballondeflation (Abb. 53d) kehren sich die Drehmomente um und wirken in die entgegengesetzte Richtung, die Gleichrichtung der Drehmomente bleibt bestehen. Dadurch und durch einen Winkel $\alpha < 90^\circ$ können sich die Struts entgegen der Expansionsrichtung um die Verbindungspunkte drehen. Dies führt zu einem größeren Recoil. Unter radialer Last kann der Winkel α bis 0° verkleinert werden und die Struts verlaufen wieder parallel zu den Stegen. Wird der Werkstoff jedoch bei der Expansion verstreckt, so wirkt dies dem Mechanismus des Zurückfederns entgegen. Anstatt der Durchmesserreduzierung tritt so eine Ovalisierung des Stentquerschnitts ein. Wird bei diesem Design das Expansionsverhältnis so gewählt, dass der Werkstoff verstreckt, kann der Recoil reduziert werden und das Tragverhalten des Stents erhöht werden.

Designs D1 und D2

Die beiden nachfolgenden **Designs D1 und D2** weisen die gleiche Anordnung der Strutgrundelemente auf, so dass zunächst die Strutanordnung der Designs getrennt und anschließend das Verformungsverhalten zusammengefasst erläutert wird.

Bei **Design D1** erstrecken sich die Stege über die gesamte Stentlänge (Abb. 54). Die Struts spiegeln sich in den waagerechten Symmetrielinien, die entlang der Stege verlaufen, und in

den senkrechten Symmetrielinien, die zwischen den Verbindungspunkten verlaufen. Dabei ergibt sich eine Zick-Zack-Anordnung der Struts über den Umfang und auch in Stentlängsrichtung. Die Verbindungspunkte sind paarweise auf den Stegen in gleichen Abständen angeordnet und auf den benachbarten Stegen um den halben Abstand versetzt. Somit wiederholt sich die Position der Verbindungspunkte auf jedem zweiten Steg.

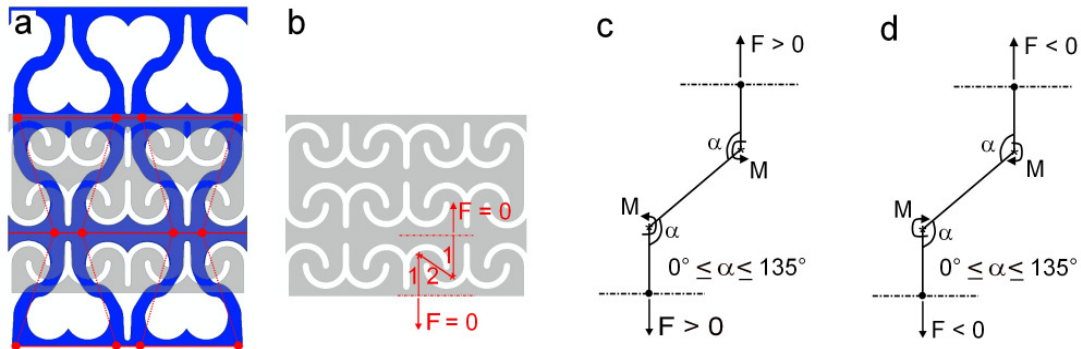


Abb. 54: Ausschnitt Design D1 (a) im unexpandierten (grau) bzw. expandierten (blau) Zustand. Schematische Betrachtung der Strutaufrichtung im unexpandierten Zustand (b), bei Expansion (c) und nach Ballondeflation (d).

Bei **Design D2** erstrecken sich die Stege über die gesamte Stentlänge (Abb. 55). Über den Umfang verlaufen die Struts in einer Z-Anordnung, die sich an senkrecht verlaufenden Symmetrielinien spiegelt. Daraus ergibt sich in Stentlängsrichtung zwischen den Stegen eine Zick-Zack-Anordnung der Struts. Die paarweise Anordnung der Verbindungspunkte auf dem Steg erfolgt in gleichen Abständen und die Position ist auf jedem Steg gleich.

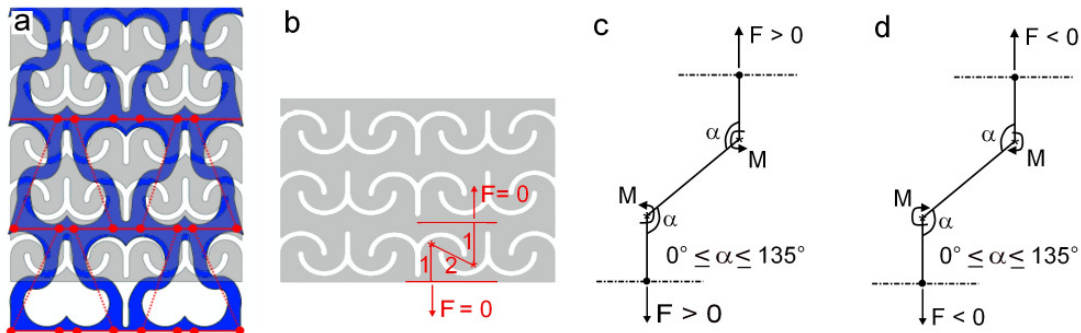


Abb. 55: Ausschnitt Design D2 (a) im unexpandierten (grau) bzw. expandierten (blau) Zustand. Schematische Betrachtung der Strutaufrichtung im unexpandierten Zustand (b), bei Expansion (c) und nach Ballondeflation (d).

Bei Betrachtung beider **Designs D1 und D2** im unexpandierten Zustand (Abb. 54b bzw. Abb. 55b) sind die Federelemente (1) senkrecht zu den Stegen und mit diesen verbunden. An den anderen Enden der Federelemente sind diese mit einem Drehelement (2) in einem spitzen Winkel α verbunden, so dass sich in Umfangsrichtung N-Elemente wiederholen, die sich an den senkrechten Symmetrielinien spiegeln. Bei der Ballonexpansion (Abb. 54c bzw. Abb. 55c) rotiert das Drehelement um die Drehpunkte (*). Der Winkel α zwischen dem Dreh- bzw. Federelement steigt bis maximal 135° . Nach Erreichen des maximalen Winkels α von

135° erfolgt die Durchmesserzunahme durch plastische Verformung in den Federelementen und dem Drehpunktbereich. Die um die Drehpunkte entgegengerichteten Drehmomente bewirken auf der einen Seite der Struts Zugbeanspruchungen und auf der anderen Seite Druckbeanspruchungen. Nach der Ballondeflation (Abb. 54d bzw. Abb. 55d) kehren sich die Drehmomente um und wirken dem Zurückfedern entgegen.

Bei Betrachtung der gesamten Stentkonstruktion unterscheiden sich beide Designs hinsichtlich des Verformungsverhaltens. Bei **Design D1** sind die Drehmomente in allen Verbindungspunkten entgegengerichtet. Dies und der Versatz der Verbindungspunkte führen zu einem sehr kleinen Recoil. Unter radialem Außendruck auf die Stentaußenfläche und bei vollständiger Expansion, d. h. der Winkel α beträgt 135° und die Federelemente sind plastisch verformt, ovalisiert der Stentquerschnitt bis ein Strukturversagen auftritt und der Stent plötzlich kollabiert.

Bei **Design D2** hingegen sind die Drehmomente ebenfalls in allen Verbindungspunkten entgegengerichtet. Im Unterschied zu Design D1 sind die Verbindungspunkte jedoch auf allen Stegen auf den gleichen Positionen. Dadurch können sich die Struts bzgl. des Umfangs ineinander verschieben und die Struktur federt stärker zurück. Das bewirkt einen größeren Recoil, was als Nachteil einzustufen ist. Dieser Effekt tritt ebenfalls unter radialem Außendruck auf die Stentaußenfläche auf, so dass sich der Durchmesser solange reduziert bis der Durchmesser des unexpandierten Stents erreicht ist. Das stellt bei Stentimplantation ein Risiko dar, da bei dem Stent unter der Belastung des Gefäßes eine Durchmesserreduzierung erfolgen kann. Diese kann dazu führen, dass der Stent abschwimmt und eine Thrombose verursacht. Zusätzlich zur kreisrunden Durchmesserreduzierung kann sich der Stentquerschnitt ovalisieren bis ein Strukturversagen auftritt und der Stent kollabiert.

Stentdesigns mit doppelten Ringelementen

Die beschriebene Anordnung der Struts zu einfachen Ringelementen kann die Anordnung mit doppelten Ringelementen erfolgen. Dadurch werden die einzelnen Struts verstärkt und somit die gesamte Stentkonstruktion.

Designs D3 und D6

Die beiden nachfolgenden **Designs D3 und D6** weisen die gleiche Anordnung der Strutgrundelemente auf, so dass zunächst die Strutanordnung der Designs getrennt und anschließend das Verformungsverhalten zusammengefasst diskutiert wird.

Bei **Design D3** erstrecken sich die Stege über die gesamte Stentlänge (Abb. 56a). Die Struts spiegeln sich in den waagerechten Symmetrielinien, die entlang der Stege verlaufen und in den senkrechten Symmetrielinien, die zwischen den Verbindungspunkten verlaufen. Dabei

resultiert eine doppelte Zick-Zack-Anordnung der Struts über den Umfang, die ein doppeltes Ringelement aufspannen. In Abhängigkeit der Spiegelung der Ringelemente entsteht die Stentlänge. Die Verbindungspunkte sind in der Folge eins – zwei – eins entlang des Steges angeordnet. Dabei weisen die gepaarten Verbindungspunkte einen kleineren Abstand auf. Die Folge der Verbindungspunkte ist bei den benachbarten Stegen um den halben Abstand eines einzelnen Verbindungspunktes zu einem Paar versetzt, so dass sich die Position der Verbindungspunkte auf jeden zweiten Steg wiederholt.

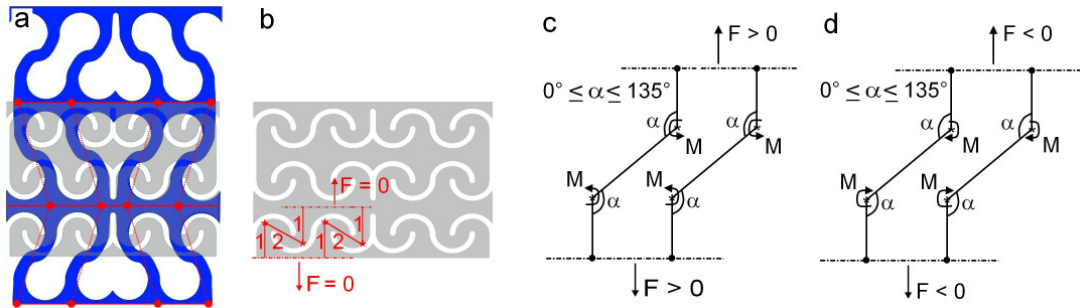


Abb. 56: Ausschnitt Design D3 (a) im unexpandierten (grau) bzw. expandierten (blau) Zustand. Schematische Betrachtung der Strutaufrichtung im unexpandierten Zustand (b), bei Expansion (c) und nach Ballondeflation (d).

Bei **Design D6** erstrecken sich die Stege über die gesamte Stentlänge (Abb. 57a). Die Struts befinden sich in einer doppelten Z-Anordnung über den Umfang. Diese spiegelt sich an den senkrechten Symmetrielinien. Die Verbindungspunkte sind in der Folge eins – zwei – eins entlang des Steges angeordnet. Dabei weisen die gepaarten Verbindungspunkte einen kleineren Abstand auf. Die Position ist auf jedem Steg gleich.

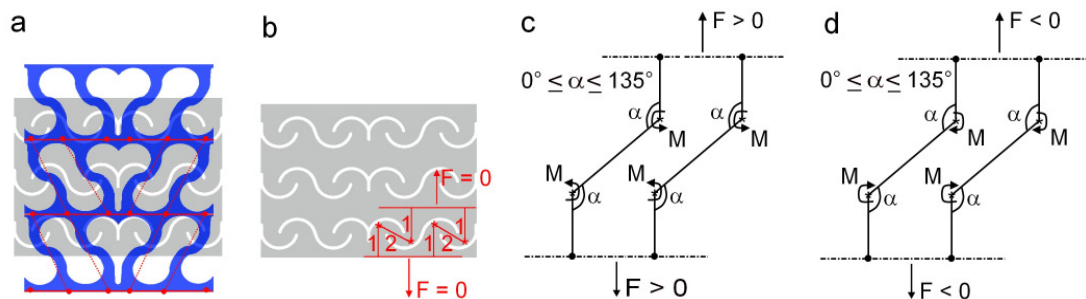


Abb. 57: Ausschnitt Design D6 (a) im unexpandierten (grau) bzw. expandierten (blau) Zustand. Schematische Betrachtung der Strutaufrichtung im unexpandierten Zustand (b), bei Expansion (c) und nach Ballondeflation (d).

Bei beiden **Designs D3 und D6** ist die Grundanordnung der Federelemente (1) und Drehelemente (2) im unexpandierten (Abb. 56b bzw. Abb. 57b) bzw. expandiertem Zustand (Abb. 56c bzw. Abb. 57c) analog zu Design D1 und D2 mit dem Unterschied, dass sich die Grundanordnung von Design D1 bzw. D2 verdoppelt.

Bei Betrachtung der gesamten Stentkonstruktion unterscheiden sich jedoch beide Designs hinsichtlich des Verformungsverhaltens. Bei **Design D3** sind die Drehmomente in den gepaarten Verbindungspunkten entgegengerichtet. Die Drehmomente sind in dem einzelnen

Verbindungspunkt mit dem benachbarten Verbindungspunkt gleichgerichtet. Dies und der Versatz der Verbindungspunkte führen nach Ballondeflation (Abb. 56d) zu einem kleinen Recoil, der kleiner als der Recoil von Design D1 wegen der doppelten Ringelemente ist. Unter radialem Außendruck auf die Stentaußenfläche und bei vollständiger Expansion, d. h. der Winkel α beträgt 135° und die Federelemente sind plastisch verformt, erlaubt die Struktur keine Durchmesserreduzierung mit kreisrundem Stentquerschnitt. Der Stentquerschnitt verformt sich unter radialem Außendruck oval bis ein Strukturversagen auftritt und der Stent kollabiert.

Bei **Design D6** sind die Drehmomente ebenfalls in den gepaarten Verbindungspunkten entgegengerichtet und in den einzelnen Verbindungspunkten und dem benachbarten gepaarten Verbindungspunkt gleichgerichtet. Im Unterschied zu Design D3 sind die Verbindungspunkte bei allen Stegen auf den gleichen Positionen. Dadurch hat die Struktur nach Ballondeflation (Abb. 57d) die Möglichkeit stärker zurückzufedern. Dies führt zu einem größeren Recoil. Unter radialem Außendruck auf die Stentaußenfläche können sich die Struts in Umfangsrichtung ineinander verschieben, bis der Durchmesser des unexpandierten Stents wieder erreicht ist. Erfolgt dies, solange der Stent noch nicht in das Gefäß eingewachsen ist, kann dieser abschwimmen und stellt somit ein Risiko dar.

Design D63h

Bei **Design D63h** sind die Stege unterbrochen und in Umfangsrichtung versetzt (Abb. 58a). Die Struts sind über den Umfang in Z-Form angeordnet. Eine weitere benachbarte Z-Anordnung der Struts ist um eine halbe Z-Höhe in Umfangsrichtung versetzt. Beide spiegeln sich an den senkrechten Symmetrielinien. Die benachbarten Z-Anordnungen sind über Struts verbunden, die am Anfang des ersten Z und am Ende des zweiten Z angreifen. Diese Struts werden als Verbinderelement bezeichnet. Dies führt zu unterbrochenen Stegen, so dass im Folgenden diese als Stegelemente bezeichnet werden. Auf den Stegelementen befinden sich gepaarte Verbindungspunkte mit je einem zusätzlichen Verbindungspunkt, so dass sich auf jedem unterbrochenem Steg vier Verbindungspunkte befinden.

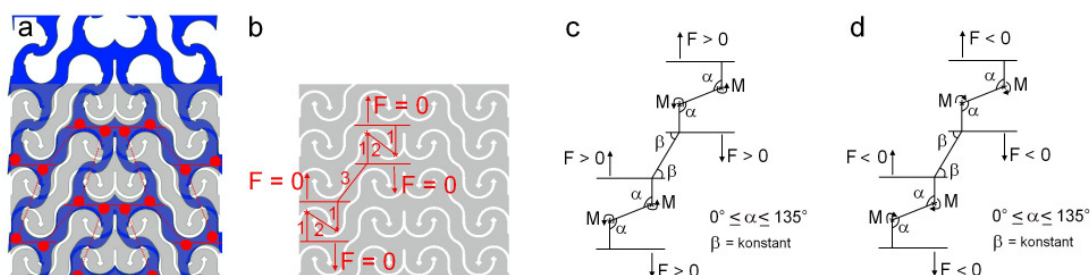


Abb. 58: Ausschnitt Design D63h (a) im unexpandierten (grau) bzw. expandierten (blau) Zustand. Schematische Betrachtung der Strutaufrichtung im unexpandierten Zustand (b), bei Expansion (c) und nach Ballondeflation (d).

Im unexpandierten Zustand (Abb. 58b) ist die Grundanordnung der Federelemente (1) und Drehelemente (2) analog zu Design D1 bzw. D2 mit dem Unterschied, dass eine zweite benachbarte Grundanordnung um eine halbe Z-Höhe in Umfangsrichtung versetzt ist. Beide Grundanordnungen sind durch ein Verbinderelement (3) mit schräger Ausrichtung $0^\circ < \beta < 90^\circ$ gekoppelt. Bei der Ballonexpansion rotieren die Drehelemente um die Drehpunkte (*). Der Winkel α zwischen dem Dreh- bzw. Federelement steigt bis maximal 135° , während der Winkel β zwischen Verbinderelement und Stegelement konstant bleibt. Nach Erreichen des maximalen Winkels α von 135° erfolgt die Durchmesserzunahme durch plastische Verformung in den Federelementen, dem Drehachsenbereich und dem Verbinderelement. Die um die Drehachsen entgegengerichteten Drehmomente bewirken auf der einen Seite der Struts Zugbeanspruchungen und auf der anderen Seite Druckbeanspruchungen. Nach der Ballondeflation (Abb. 58c) kehren sich die Drehmomente um und wirken dem Zurückfedern entgegen.

Bei Betrachtung der gesamten Stentkonstruktion des Design D63h sind die Drehmomente in den Verbindungspunkten auf den Stegelementen entgegengerichtet. Dies führt zu einem kleinen Recoil. Durch die unterbrochenen Stege rotieren die Grundanordnungen jedoch über den Umfang um die Stentlängsachse, so dass die entgegengerichteten Drehmomente dem nicht entgegen wirken können. Das führt nach Ballondeflation zu einem größeren Recoil. Unter radialem Außendruck auf die Stentaußenfläche erlaubt die Struktur eine Durchmesserreduzierung mit kreisrundem Stentquerschnitt bis zum Ausgangsdurchmesser des unexpandierten Stents. Zusätzlich kann sich der Stentquerschnitt jedoch ovalisieren, bis ein Strukturversagen auftritt und der Stent kollabiert. Eine Durchmesserreduzierung vor dem Einwachsen des Stents in das Gefäß führt zu einer Bewegung des Stents im Gefäß. Das stellt ein Risiko dar. Gleichzeitig kann durch ein vollständiges Verstrecken der Struts bei der Stentexpansion der Durchmesserreduzierung unter radialem Außendruck entgegengewirkt werden, so dass der Stent lediglich die Bewegung des Gefäßes aufnimmt. Dadurch wird das Gefäß nicht wie bei Bare Metal Stents stark beansprucht.

Vergleich der Stentdesigns

Durch die doppelten Ringelemente kann der Recoil bei Design D1 zu Design D3 bzw. bei Design D2 zu D6 reduziert werden. Hinsichtlich des Kollapsdrucks wirken sich die doppelten Ringelemente jedoch nur bei Design D1 zu Design D3 positiv aus. Bei Design D2 zu Design D6 bewirken diese eine Verringerung des Stenttragverhaltens. Die Unterbrechung der durchgehenden Stege bei Design D63h führt zu einer Erhöhung des Recoils, die nur durch ein optimales Expansionsverhalten gering gehalten werden kann. Weiterhin wird dadurch das Tragverhalten des Stents unter radialem Außendruck verändert. Das Tragverhalten ist

ebenfalls von dem Expansionsverhältnis abhängig. Bei erfolgter Verstreckung der Struts weist die Struktur ein höheres Tragverhalten auf.

Im Folgenden werden die entwickelten Stentdesigns in der FEA und im Experiment untersucht. Dazu werden die Stentdesigns mit der Schnittbreite des CO₂- bzw. des Ti:Sa-Lasers versehen und 3D-FE-Modelle erstellt. Durch die geringere Schnittbreite des Ti:Sa-Lasers von 0,03 mm ergeben sich Stents mit einer höheren Strutbreite bzw. einer anderen Stentkonstruktion. Wegen der Untersuchungen in Abschnitt 5.3 werden Stentsegmente für die FEA bzw. Stents für das Experiment mit einem Stentaußendurchmesser von 1,7 mm gefertigt und auf 3,0 mm expandiert. Alle Designs mit den Stentkonstruktionen für die FEA bzw. das Experimente sind in Tab. 28 zusammengefasst.

Design	Bezeichnung der Stentkonstruktion für die FEA	Bezeichnung der Stentkonstruktion für das Experiment
D16	C5M bzw. T5M	C5M11 bzw. T5M11
D1	C1M bzw. T1M	C1M11 bzw. T1M11
D2	C2M bzw. T2M	C2M11 bzw. T2M11
D3	C3M bzw. T3M	C3M11 bzw. T3M11
D63h	C4M bzw. T4M	C4M12 bzw. T4M12
D6	C6M bzw. T65M	C6M11 bzw. T6M11

Tab. 28: Übersicht der Stentdesigns mit den Stentkonstruktionen für die 3D FEA und das Experiment. Lasertyp: CO₂-(C) bzw. Ti:Sa-Laser (T), fortlaufende Nummer für das Design, Angabe zum Expansionsdurchmesser von 3,0 mm (M) und der aufgerundeten Stentlänge 11 bzw. 12 mm.

6.2 Finite-Elemente-Analyse der entwickelten Stentkonstruktionen für koronare Polymerstents

Die FEA ist ein kostengünstiges und Zeit ersparendes Werkzeug, um das Verformungsverhalten von Stents bei Ballonexpansion bzw. –deflation und unter radialem Außendruck zu beurteilen. In diesem Abschnitt werden die Stentdesigns aus Abschnitt 6.1 mit Hilfe der FEA untersucht und bewertet. Dafür werden aus den Stentabwicklungen bzw. den Stentdesigns dreidimensionale Modelle erzeugt, die folgende Stentparameter berücksichtigen:

- Blend PLLA/P(4HB) 77,5/22,5 % (w/w) für die getauchten Halbzeuge
- Halbzeuge mit einem Außendurchmesser von 1,7 mm und einer Wandstärke von 0,150 mm.

6.2.1 Berechnung der mechanischen Stentkennwerte mittels FEA

Die Untersuchung zu den Stentsegmenten mit der geringeren Schnittbreite von 0,03 mm des Ti:Sa-Lasers zeigen wegen der Idealisierung des Werkstoffgesetzes bei den mechanischen Stentkennwerten lediglich geringe Abweichungen bzgl. der zweiten Nachkommastelle. Einen weiteren Einfluss hat die Lasereinflusszone, die jedoch nicht in der FEA berücksichtigt wird,

so dass der eigentliche Unterschied bei dem Verformungsverhalten mittels CO₂-Laser bzw. Ti:Sa-Laser gefertigter Stents (Abschnitt 5.2.3) in der FEA nicht ermittelt werden kann.

Deshalb wird bei der FEA eine Laserschnittbreite von 0,09 mm (CO₂-Laser) berücksichtigt und folgende Lastfälle werden untersucht:

- Stentexpansion durch Ballonexpansion auf den nominellen Durchmesser von 3,0 mm,
- Stententlastung durch Ballondeflation und
- Stentbelastung durch radiale Druckbelastung auf die Stentaußenfläche.

In Tab. 22 sind die Ergebnisse der FEA zusammengefasst.

Stentabmessungen [mm] Innendurchmesser x Außendurchmesser x Stentlänge	Design	Recoil [%]	Kollapsdruck [bar]
1,4 x 1,7 x 4,69	D16	3,62	0,84
1,4 x 1,7 x 3,81	D1	2,25	0,57
1,4 x 1,7 x 3,82	D2	4,62	0,37
1,4 x 1,7 x 3,59	D3	2,82	0,51
1,4 x 1,7 x 4,43	D6	3,26	0,35
1,4 x 1,7 x 5,60	D63h	8,80	0,44

Tab. 29: FEA – Mechanische Stentkennwerte: Recoil und Kollapsdruck bei Polymerstents mit Design D16, D1, D2 und D63h, einem Außendurchmesser von 1,7 mm und einer Wandstärke von 0,150 mm bei Expansion auf einem nominellen Durchmesser von 3,0 mm.

Die Stentsegmente mit den Designs D16, D1, D2, D3 und D6, die durchgängige Stege über die Stentlänge aufweisen, zeigen einen geringeren Recoil als das Stentsegment mit Design D63h, bei dem die Stege unterbrochen sind. Bei Design D1 und D3 spiegeln sich die Struts an den Stegen, wodurch sich eine Zick-Zack-Anordnung der Struts bzgl. des Stentumfangs ergibt. Ebenfalls sind die Drehmomente benachbarter Struts bei beiden Designs entgegengerichtet, so dass das Zurückfedern blockiert wird. Der Recoil ist kleiner 3 %. Bei den anderen Designs D16, D2, D6 und D63h bleibt die Möglichkeit des Zurückfederns, die besonders bei Design D63h ausgeprägt ist. Dadurch ergibt sich ein Recoil größer 3 % und bei dem Stentsegment mit Design D63h von 8,8 %.

Die Untersuchungen am Design D16 zum Kollapsdruck aus Abschnitt 4.3.1 bzw. 4.4.3 zeigten einen zu hohen Kollapsdruck, so dass die Kollapsdrücke der Stentsegmente mit den hier untersuchten Designs unter Vorbehalt zu betrachten sind. Die Kollapsdrücke liegen in einem Bereich von 0,37 – 0,57 bar und sind im Experiment zu verifizieren. Auf Grundlage der FEA können die Stentdesigns in ihrer Qualität beurteilt werden; insbesondere ist ein Vergleich untereinander möglich.

6.2.2 Berechnung des Verformungsverhaltens unter radialer Last mittels FEA

Die Simulation des Verformungsverhaltens unter radialem Außendruck liefert Aussagen zu möglichen Verformungszuständen der modellierten Stentsegmente. Dadurch kann die Qualität des Stentdesigns beurteilt und das Stentdesign selbst optimiert werden.

Bei Betrachtung der Last-Radiusänderungs-Kurven zeigt sich eine gleichmäßige Radiusänderung des Stentquerschnitts, die mit einer Ovalisierung der Stentsegmente verbunden ist. Auf die Darstellung der Kurven wird wegen unauffälligen und ähnlichen Verformungsverhalten aller Stentdesigns verzichtet. Die Radiusänderung steigt mit zunehmendem radialem Außendruck. Durch die Ovalisierung werden lokale Biegebeanspruchungen in die Struts induziert, bis die Struktur versagt. Die Radiusänderung bleibt jedoch unterhalb 10 % des Expansionsdurchmessers, bei konstantem Außendruck.

6.2.3 Berechnung der Vergleichsspannung und plastische Vergleichsdehnung mittels FEA

Bei der Stentexpansion sind die auf Zug beanspruchten Bereiche besonders durch Rissbildung gefährdet. Zur Beurteilung des Expansionsverhaltens der Stentsegmente mit den Designs D16, D1, D2, D3, D6 und D63h werden die von Mises Vergleichsspannung und die plastische Vergleichsdehnung (PEEQ) bei Expansion auf 3,0 mm berechnet und ausgewertet. In Abb. 59 sind exemplarisch je zwei Designs mit zirkulärem Zick-Zack-Verlauf der Strutelemente (D16 und D1) und mit zirkulärem Z-Verlauf der Strutelemente (D2 und D63h) dargestellt. Dabei weist Design D63h als einziges Design unterbrochene Stege auf.

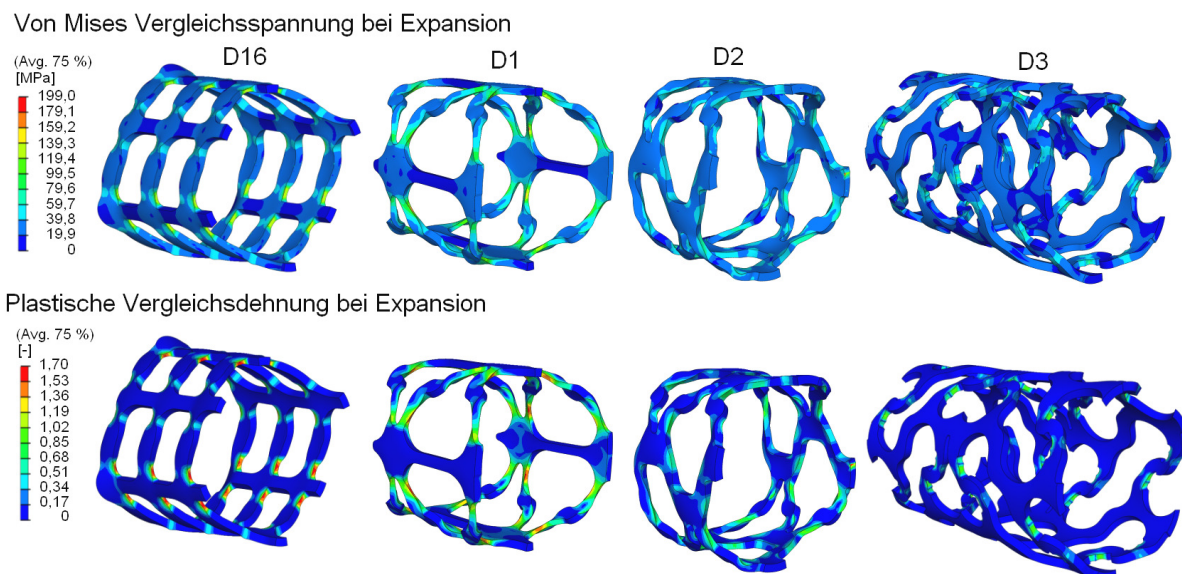


Abb. 59: 3D FEA – Verteilung der von Mises Vergleichsspannung und der plastischen Vergleichsdehnung bei den Stentsegmenten mit den Designs D16, D1, D2 und D63h bei Expansion auf 3,0 mm.

Die Verteilung der von Mises Vergleichsspannung und der damit assoziierten plastischen Vergleichsdehnung zeigt bei jedem Stentsegment die hoch beanspruchten Bereiche. Alle Stentsegmente zeigen beim Übergang von Strut zu Steg lokale Maxima. Besonders stark beansprucht sind die Struts bei dem Stentsegment mit dem Design D1. Die experimentelle Zugfestigkeit des Blends PLLA/P(4HB) 77,5/22,25 % (w/w) wird jedoch bei keinem Design erreicht. Die Reißdehnung von 1,7 wird bei den Designs D16, D1 und D2 überschritten. Die Überschreitung würde im Experiment zu Anrissen in diesen Bereichen führen, die ein Stentversagen verursachen können. Lediglich Design D63h erreicht nicht die Reißdehnung. Sofern das in der FEA ermittelte Überschreiten der Reißdehnung im Experiment nicht zu Anrissen führt, so weist es auf eine Schwachstelle in der Struktur hin, die das Tragverhalten des Stents beeinträchtigt. Diese Risikobereiche müssen in Experimenten besonders betrachtet und dokumentiert werden.

Die Untersuchungen zur Verteilung der von Mises Vergleichsspannung und der plastischen Vergleichsdehnung bestätigen die Betrachtungen zu dem Verformungsverhalten der Stentdesigns. Mit Hilfe der FEA können so bei den Stentsegmenten die Bereiche mit hoher Vergleichsspannung lokalisiert werden und durch die Berücksichtigung entsprechender Geometrielemente (Abb. 60) reduziert werden.



Abb. 60: Beispiele für Schnittgeometrien zur Reduzierung der lokalen maximalen Beanspruchung.

6.3 Experimentelle Untersuchung an ausgewählten Stentkonstruktionen für koronare Polymerstents

In der FEA getroffene Idealisierungen des vorliegenden physikalischen Problems zum Stentverformungsverhalten bei verschiedenen Lastfällen führen zu guten Übereinstimmungen des Recoils in der FEA und dem Experiment. Die Untersuchungen zum Kollapsdruck aus Abschnitt 4.3.1 bzw. 4.4.3 zeigten bei Stents mit dem Design D16 jedoch Abweichungen. So ist davon auszugehen, dass bei den Stents mit den anderen Designs ebenfalls Abweichungen beim in der FEA ermittelten Kollapsdruck auftreten.

Im Folgenden wird je ein Design aus der Gruppe der Designs mit zirkulärem Zick-Zack-Verlauf der Struts (D16), mit zirkulärem Z-Verlauf der Struts (D2) und mit zirkulärem Z-Verlauf der Struts mit unterbrochenem Steg (D63h) experimentell untersucht. Dazu werden je neun Polymerstents mit den Stentkonstruktionen C5M11 (D16), C2M11 (D2) und C4M12 (D63h) mit dem CO₂-Laser bzw. T5M11 (D16), T2M11 (D2) und T4M12 (D63h) mit dem Ti:Sa-Laser aus getauchtem Halbzeug mit dem Blend PLLA/P(4HB) 77,5/22,5 % (w/w)

gefertigt. Die Halbzeuge haben einen Außendurchmesser von 1,7 mm mit einer Wandstärke von 0,15 mm.

Alle Stents werden auf einen Ballonkatheter BIOTRONIK Rithron 3,0/10 mm (D16, D1, D2) bzw. BIOTRONIK Lekton 3,0/10 mm (D63h) montiert und auf einen nominellen Ballondurchmesser von 3,0 mm innerhalb 1 min expandiert. Die Bestimmung des Recoils und des Kollapsdrucks erfolgt nach der in Abschnitt 4.4.1 bzw. 4.4.2 beschriebenen Methode.

6.3.1 Experimentelle Untersuchung eines Stentdesigns mit zirkulärem Zick-Zack-Verlauf der Struts und durchgängigem Steg

Aus Abschnitt 6.1 wird das Design D16 mit der Stentkonstruktion C5M11 bzw. T5M11 hinsichtlich des Verformungsverhaltens bei Ballonexpansion bzw. –deflation (Abb. 61) und unter radialem Außendruck auf die Stentaußenfläche untersucht.

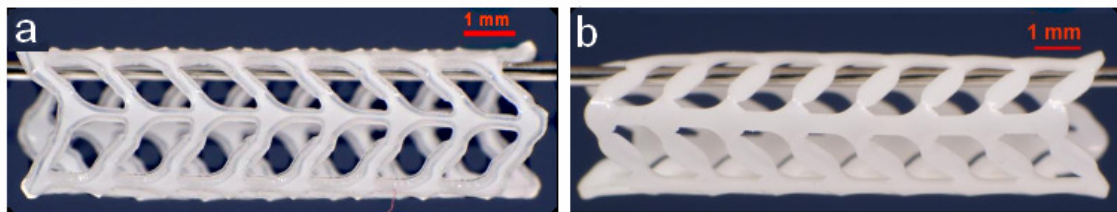


Abb. 61: Expandierter Polymerstent (3,0 mm) mit dem Design D16, gefertigt mit CO₂-Laser (a) bzw. Ti:Sa-Laser (b) aus getauchtem Halbzeug: PLLA/P(4HB) 77,5/22,5 % (w/w), Außendurchmesser: 1,7 mm, Wandstärke: 0,15 mm.

Alle Stents expandieren gleichmäßig über die Stentlänge. Die Struts beginnen bei etwa 2,5 bar Ballondruck sich aufzurichten. Nach der Ballondeflation verringert sich der Winkel zwischen den Struts und den Stegen. Bei der Stentkonstruktion T5M11 stärker als bei C5M11. Der Recoil der Stentkonstruktion C5M11 beträgt $3,9 \pm 0,2$ % ($n = 9$) und bei T5M11 $8,7 \pm 1,1$ % ($n = 9$). Damit ist der Recoil doppelt so groß.

Die rasterelektronenmikroskopischen Untersuchungen im ESEM-Modus bei einer Vergrößerung von 30 x an expandierten Stents, die mittels CO₂-Laser mit dem Design D16 gefertigt wurden, zeigen keine Auffälligkeiten, während bei den mittels Ti:Sa-Laser gefertigten Stents Anrisse zwischen den Struts und den Stegen auftreten (Abb. 62).

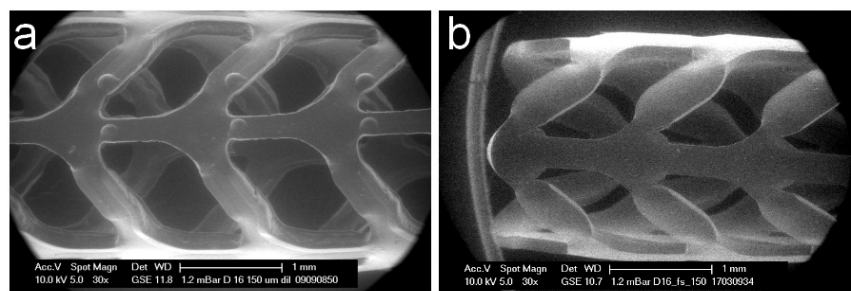


Abb. 62: Rasterelektronenmikroskopaufnahmen von einem expandierten Polymerstent (3,0 mm) mit der Stentkonstruktion C5M11 (a) bzw. T5M11 (b) aus getauchten Halbzeugen.

Bei der Untersuchung des Kollapsverhaltens reduziert sich der Stentdurchmesser bei kreisrund bleibendem Stentquerschnitt den mittels Ti:Sa-Laser gefertigten Stents stärker als bei den mittels CO₂-Laser gefertigten Stents. Diese ist mit einer Ovalisierung des Stentquerschnitts überlagert. Der Stent ovalisiert solange bis ein Strukturversagen eintritt. Bei den Stents mit der Stentkonstruktion C5M11 ergibt sich ein Kollapsdruck von $0,49 \pm 0,06$ bar ($n = 9$) und bei den Stents mit der Stentkonstruktion T5M11 $0,54 \pm 0,02$ bar ($n = 9$).

Trotz der Anrisse bei den mittels Ti:Sa-Laser gefertigten Stents weisen diese einen Kollapsdruck größer 0,5 bar auf und sind mit Bare Metal Stents der 1990-er vergleichbar. Auf den Recoil haben die Anrisse einen deutlich höheren Einfluss. Die Stents federn durch die Schwachstellen in der Stentstruktur stark zurück. Im Vergleich weisen die mittels CO₂-Laser gefertigten Stents einen geringeren Recoil auf, der im Bereich des elastischen Recoils von Bare Metal Stents aus 316L mit 3 – 5 % und unterhalb von Bare Metal Stents aus CoCr von 5 % liegt. Der Kollapsdruck ist ähnlich dem der mittels Ti:Sa-Laser gefertigten Stents. Hinsichtlich des Recoils und des gleichen Kollapsdruckes sind die mittels CO₂-Laser gefertigten Stents für weitere Studien wie z. B. Tierstudien vorzuziehen.

6.3.2 Experimentelle Untersuchung eines Stentdesigns mit zirkulärem Z-Verlauf der Struts und durchgängigem Steg

Aus der Gruppe der Stentdesigns mit zirkulärem Z-Verlauf der Struts bei durchgängigen Stegen wird Design D2 mit der Stentkonstruktion C2M11 mittels CO₂-Lasers bzw. mit T2M11 mittels Ti:Sa-Laser gefertigt. Alle Stents werden hinsichtlich des Verformungsverhaltens bei Ballonexpansion bzw. –deflation (Abb. 63) und unter radialem Außendruck auf die Stentaußenfläche untersucht.

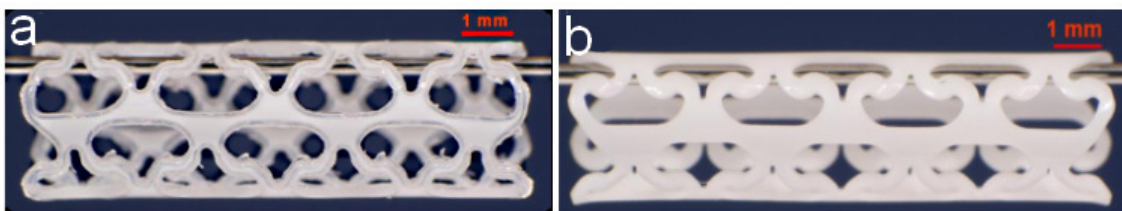


Abb. 63: Expandierter Polymerstent (3,0 mm) mit dem Design D2, gefertigt mit CO₂-Laser (a) bzw. Ti:Sa-Laser (b) aus getauchtem Halbzeug: PLLA/P(4HB) 77,5/22,5 % (w/w), Außendurchmesser: 1,7 mm, Wandstärke: 0,15 mm.

Die gefertigten Stents expandieren gleichmäßig über die Stentlänge. Die Struts beginnen bei etwa 3 bar sich aufzurichten. Nach der Ballondeflation bewegen sich die Struts der mittels Ti:Sa-Laser gefertigten Stents (T2M11) in die Ausgangsstellung. Das führt zu einem größeren Recoil $7,9 \pm 2,0$ % ($n = 9$) im Vergleich zu den mittels CO₂-Laser gefertigten Stents (C2M11) $1,4 \pm 0,9$ % ($n = 9$). Bei der Ballonexpansion der Stentkonstruktion T2M11 rotiert das Drehelement um die Drehpunkte (Abschnitt 6.1.2) und erreicht einen Winkel $\alpha < 90^\circ$.

Solange der Winkel α kleiner 90° ist, führen die Drehmomente zu einem Zurückfedern der Struts in die Ausgangssituation. Bei der Stentkonstruktion C2M11 ist der Winkel $\alpha > 90^\circ$ und die Drehmomente verhindern ein Zurückfedern der Struts. Das äußert sich in dem geringen Recoil.

Die Untersuchung beider Stentkonstruktionen C2M11 ($n = 1$) bzw. T2M11 ($n = 1$) mit dem Rasterelektronenmikroskop im ESEM-Modus zeigt bei einer Vergrößerung von 30 x keine Auffälligkeiten (Abb. 64). Die Stentkonstruktion C2M11 weist im Vergleich zu T2M11 an den Federelementen plastische Verformungen auf. Nach dem Erreichen des maximalen Winkels $\alpha = 135^\circ$ setzt eine plastische Verformung in den Federelementen ein, die die Struktur zusätzlich versteift und so dem Zurückfedern entgegenwirkt.

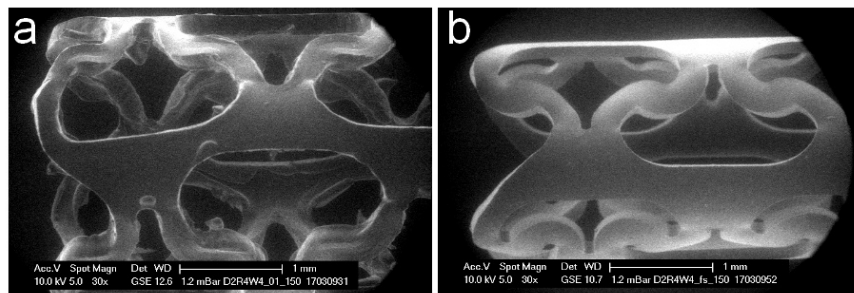


Abb. 64: Rasterelektronenmikroskopaufnahmen von einem expandierten Polymerstent (3,0 mm) mit der Stentkonstruktion C2M11 (a) bzw. T2M11 (b) aus getauchten Halbzeugen.

Die Untersuchung des Kollapsverhaltens der Stentkonstruktion C2M11 zeigt eine Ovalisierung des Stentquerschnitts, bis die Struktur versagt. Der Kollapsdruck beträgt $0,29 \pm 0,01$ bar ($n = 9$). Wegen der unzureichenden Stentexpansion bei der Stentkonstruktion T2M11 reduziert sich zunächst der Stentdurchmesser bei kreisrund bleibendem Stentquerschnitt. Zusätzlich ovalisiert die Stentkonstruktion, bis ein Strukturversagen eintritt. Dadurch wird ein höherer Kollapsdruck $0,42 \pm 0,05$ bar ($n = 9$) als bei der Stentkonstruktion C2M11 erreicht. Dabei muss der große Recoil berücksichtigt werden, der ein Risiko darstellt. Hinsichtlich des Recoils stellt die Stentkonstruktion C2M11 die bessere Wahl dar. Bzgl. des Kollapsdruckes ist das Stentdesign zu optimieren und zu prüfen, wie sich ein größerer Expansionsdurchmesser auf das Verformungsverhalten und die mechanischen Stenteigenschaften auswirkt.

6.3.3 Experimentelle Untersuchung eines Stentdesigns mit zirkulärem Z-Verlauf der Struts und unterbrochenen Stegen

Aus der Gruppe der Stentdesigns mit zirkulärem Z-Verlauf der Struts bei unterbrochenen Stegen werden Stents mit dem Design D63h mittels CO₂-Laser (C4M12) bzw. Ti:Sa-Laser (T4M12) gefertigt. Alle Stent werden hinsichtlich des Verformungsverhaltens und der mechanischen Stenteigenschaften untersucht. Dabei werden die Lastschritte Ballon-

expansion bzw. –deflation (Abb. 63) und radialer Außendruck auf die Stentaußenfläche betrachtet.

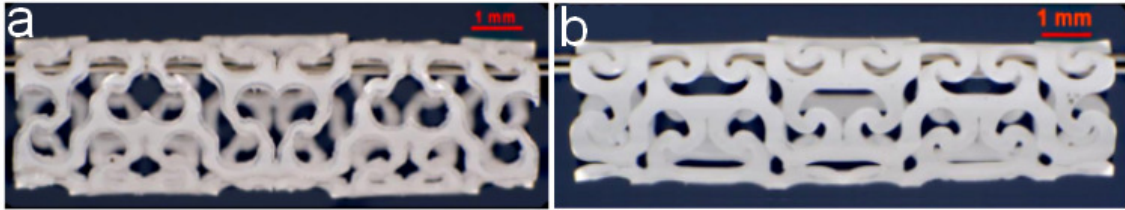


Abb. 65: Expandierter Polymerstent (3,0 mm) mit dem Design D63h, gefertigt mit CO₂-Laser (a) bzw. Ti:Sa-Laser (b) aus getauchtem Halbzeug: PLLA/P(4HB) 77,5/22,5 % (w/w), Außendurchmesser: 1,7 mm, Wandstärke: 0,15 mm.

Bei der Ballonexpansion beginnen sich die Struts bei etwa 3 bar auszurichten. Dabei ist eine azentrische Rotation der Stentstruktur um die Stentlängsachse unabhängig von der Stentkonstruktion zu beobachten. Dies wird durch die starre Verbindung der Federelemente, die über die Stentlängsachse benachbart sind, verursacht (Abschnitt 6.1.2). Das führt zu einem größeren Recoil im Vergleich zu den Stentdesigns aus Abschnitt 6.3.1 bzw. 6.3.2. Der Recoil der Stentkonstruktion C4M12 beträgt $4,8 \pm 0,5$ % (n = 9) und ist etwa um die Hälfte kleiner als der Recoil der Stentkonstruktion T4M12 $11,5 \pm 2,4$ % (n = 9).

Die Untersuchung beider Stentkonstruktionen C4M12 (n = 1) bzw. T4M12 (n = 1) mit dem Rasterelektronenmikroskop zeigt bei einer Vergrößerung von 30 x keine Auffälligkeiten (Abb. 66). Die Stentkonstruktion C4M12 zeigt ein gleichmäßiges Verformungsbild im Gegensatz zu T4M12. Bei T4M12 verformen sich die Struts azentrisch bzgl. der Stentlängsachse. Bei beiden Stentkonstruktionen sind zwischen den Struts und Stegen plastische Verformungen zu erkennen.

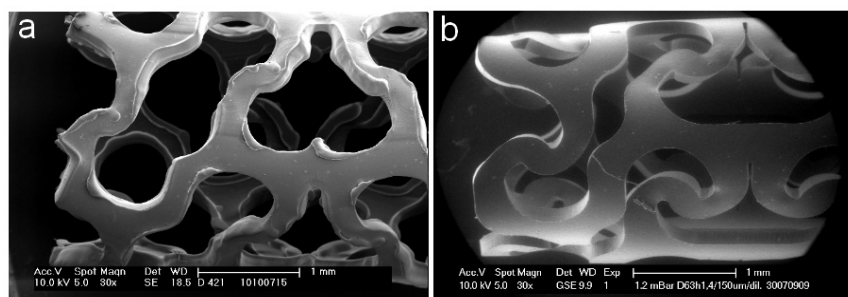


Abb. 66: Rasterelektronenmikroskopaufnahmen von einem expandierten Polymerstent (3,0 mm) mit der Stentkonstruktion C4M12 (a) bzw. T4M12 (b) aus getauchten Halbzeugen.

Bei der Untersuchung des Kollapsverhaltens reduziert sich bei beiden Stentkonstruktionen zunächst der Stentdurchmesser. Dabei bleibt der Stentquerschnitt kreisrund. Zusätzlich ovalisiert die Stentkonstruktion hinsichtlich des Stentquerschnitts, bis ein Strukturversagen eintritt. Der Kollapsdruck der Stentkonstruktion C4M12 beträgt $0,48 \pm 0,03$ bar (n = 9) und von T4M12 $0,55 \pm 0,11$ bar (n = 9).

Die Stents mit der Stentkonstruktion C4M12 weisen einen geringen Recoil auf, der im Bereich des Recoils von Bare Metal Stents aus 316L mit 3 – 5 % bzw. CoCr mit 5 % liegt. Der Recoil der mittels Ti:Sa-Laser gefertigten Stents ist mit 11,5 % doppelt so hoch und stellt bei der Stentimplantation ein Risiko dar. Der Kollapsdruck hingegen liegt bei allen Stents im Bereich des Kollapsdruckes von Bare Metal Stents aus den 1990-ern. Während die mittels Ti:Sa-Laser gefertigten Stents hinsichtlich des Expansionsverhaltens Optimierungsbedarf haben, sind die mittels CO₂-Laser gefertigten Stents für weiterführende Studien im Tier geeignet.

6.3.4 Bewertung der untersuchten Stentkonstruktionen

Bei den im Experiment untersuchten Stents mit den Designs D16, D2 und D63h zeigen die mittels CO₂-Laser gefertigten Stents das bessere Verformungsverhalten bei Ballonexpansion und –deflation sowie unter radialem Außendruck. Die bei der Stentfertigung entstehende Lasereinflusszone bewirkt ein Entlasten der hoch beanspruchten Bereiche. Während bei den mittels Ti:Sa-Laser gefertigten Stents, insbesondere bei Stents mit dem Design D16 (T5M11) Anrisse in den hoch beanspruchten Bereichen zu erkennen sind. Ohne zusätzliche Designelemente, die eine bessere Spannungsverteilung in den hoch beanspruchten Bereichen verursachen, sind die mittels CO₂-Laser gefertigten Stents zu bevorzugen.

Die mittels CO₂-Laser gefertigten Stents mit dem Design D2 (C2M11) weisen mit $1,4 \pm 0,9$ % den geringsten Recoil auf, jedoch auch den geringsten Kollapsdruck $0,29 \pm 0,01$ bar. Die Stentkonstruktionen C5M11 und C4M12 zeigen vergleichbare Kollapsdrücke $0,49 \pm 0,06$ bar (C5M11) vs. $0,48 \pm 0,03$ bar (C4M12), während der Recoil der Stentkonstruktion C5M11 mit $3,9 \pm 0,2$ % kleiner ist als der der Stentkonstruktion C4M12 mit $4,8 \pm 0,5$ %. Alle mittels CO₂-Laser gefertigten Stents erreichen einen Recoil unterhalb von 5 % und erfüllen so die Anforderungen an den Recoil. An den geforderten Kollapsdruck von 0,5 bar nähern sich zwei der untersuchten Stentkonstruktionen. Beim Vergleich beider Stentkonstruktionen C5M11 und C4M12 zeigt C5M11 ein gleichmäßiges Verformungsverhalten. Bei der Stentkonstruktion C4M12 kommt es zur azentrischen Rotation der Stentsegmente um die Stentlängsachse. Dies wird durch die unterbrochenen Stege bei diesem Design verursacht. Inwieweit sich dieses Verformungsverhalten auf das in vivo Tragverhalten auswirkt bleibt zu untersuchen.

Wegen des geringen Recoils, des hohen Kollapsdrucks und des gleichmäßigen Verformungsverhaltens werden für erste Implantationsversuche am Tier mittels CO₂-Laser gefertigte Stents mit dem Design D16 (C5M11) empfohlen.

7 Erste tierexperimentelle Erprobung bioabsorbierbarer koronarer Polymerstents

Zur Überprüfung der Implantierbarkeit der entwickelten und vorgeschlagenen Stentdesigns werden Stents mit dem Design D16 aus getauchtem Halbzeug mittels CO₂-Laser gefertigt und für erste tierexperimentelle Untersuchungen verwendet. Als Tiermodell wird das Hausschwein gewählt. Das Hausschwein ist ein anerkanntes und geprüftes Modell für die Stentimplantation. Die Anatomie des koronaren Gefäßsystems beim Schwein ist dem des Menschen ähnlich. Ein weiterer Vorteil ist die etwa fünfmal schnellere Gewebereaktion, die eine Abschätzung über das Langzeitverhalten des Stents im Menschen erlaubt.

Bei der koronaren Stentimplantation entscheiden neben dem Stent das Stent-Delivery-System, der Führungskatheter und der Führungsdraht über die Qualität des Gesamtsystems. Der Ballonkatheter als Stent-Delivery-System sollte ein geringes Ballonprofil mit einem flexiblen Schaftbereich aufweisen, um enge stenosierte Gefäße behandeln und um schwierige Gefäßpassagen überwinden zu können. Dabei muss der Stent optimal auf dem Ballon fixiert sein, was bei Polymerstents ein nicht triviales Problem darstellt. Dies entsteht bei der Fixierung aus der technisch nicht möglichen Crimpung des Polymerstents auf dem Ballonkatheter wegen des geschlitzten Designs. Zur Fixierung sind jedoch verschiedene z. T. patentrechtlich geschützte Verfahren denkbar:

- das Versehen des Ballons mit einer Klebeschicht,
- die Verwendung von Überschläuchen oder
- die Verwendung eines Ballonkatheters mit einem dickeren Innenrohr im Ballonbereich.

Der Stentverlust im Gefäß wegen zu geringer Abzugskräfte vom Ballon ist ein Ausschlusskriterium, da dieser zu medizinischen Komplikationen führt.

7.1 Aufbau eines Stent-Delivery-Systems für bioabsorbierbare koronare Polymerstents

Die Fixierung des Polymerstents auf dem Ballonkatheter ist bei der Implantation des Stentsystems von entscheidender Bedeutung. Ein Stentverlust wegen mangelnder Fixierung stellt eine Komplikation dar. Der verlorene Stent befindet sich nicht am Zielort und muss mit Hilfssystemen wieder eingefangen werden. Ein erneuter Implantationsversuch wird notwendig. Die Polymerstents mit den auf den CO₂-Laser optimierten Designs sind nicht crimpbar, wie es Bare Metal Stents sind. Eine alternative Methode zur Fixierung der Polymerstents muss gefunden werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Fixierung des

Polymerstents auf den Ballonkatheter mittels eines Überschlauches an jedem Stentende gewählt.

Die Fixierung des Polymerstents auf dem Ballonkatheter PRO-Kinetic 3.0 x 10 mm erfolgt in Zusammenarbeit mit BIOTRONIK, Bülach. Dabei werden die Ballonkatheter mit zwei Überschläuchen versehen, die etwa 1 mm über den Stent ragen (Abb. 67). So kann gewährleistet werden, dass der Stent bei der Stentimplantation nicht verloren geht, bei Ballon- bzw. Stentexpansion aus den Überschläuchen gleitet und nicht an der Entfaltung gehindert wird. Zur Bestimmung des Risikos des Stentverlustes wird in vitro die Stent-Abzugskraft bestimmt. Nur bei ausreichend hoher Kraft wird das Stentsystem für den Implantationsversuch im Tier freigegeben.

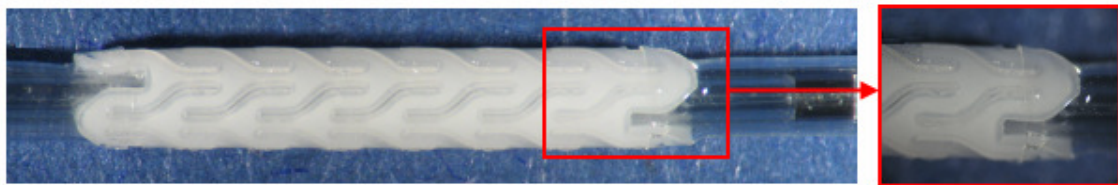


Abb. 67: Auf einem Ballonkatheter fixierter, mittels CO₂-Laser gefertigter Polymerstent aus getauchtem Halbzeug: Design D16, Außendurchmesser: 1,7 mm, Wandstärke: 0,15 mm.

Ein weiterer Aspekt des Stentsystems ist die Trackability. Um enge und stenosierte Gefäße, aber auch schwierige Gefäßpassagen zu überwinden sollte das Stentsystem ein geringes Profil und einen flexiblen Schaftbereich des Ballonkatheters sowie einen biegeweichen Stent aufweisen. Trotzdem muss eine gute Führbarkeit des Stentsystems gewährleistet sein, um Gefäßverletzungen zu verhindern. In in vitro Teststrecken kann die Trackability, die Aufschluss zu diesen Parametern gibt, beurteilt werden.

7.1.1 Ermittlung der Stent-Abzugskraft beim Stent-Delivery-System

Die Abzugskraft ist als die notwendige Kraft definiert einen Stent vom evakuierten Ballonkatheter zu ziehen. Dafür wird eine Universalprüfmaschine Zwick ZN 2.5 (Zwick GmbH & Co. KG, Ulm, Deutschland) mit einem 1 kN Kraftaufnehmer verwendet [145]. Der Ballonkatheterschaft wird in der unteren Spannvorrichtung fixiert, während in der oberen Spannvorrichtung eine Halterung mit Klebeband montiert wird (Abb. 68). Mit Hilfe des Klebebandes wird der Stent gehalten. Anschließend wird die obere Spannvorrichtung mit einer konstanten Prüfgeschwindigkeit bewegt und die maximale Kraft wird als Abzugskraft definiert. Folgende Parameter werden für die Untersuchung eingestellt:

- Einspannlänge: 20 mm,
- Prüfgeschwindigkeit: 20 mm/min und
- Vorkraft: 0,02 N.

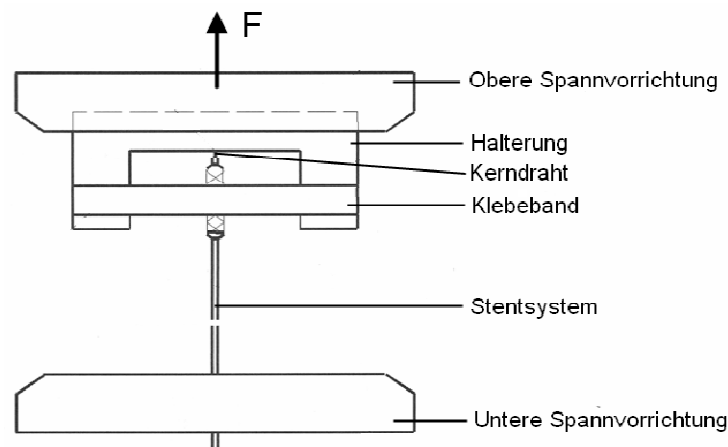


Abb. 68: Einspannvorrichtung zur Bestimmung der Stent-Abzugskraft bei Stentsystemen.

Die Untersuchung zeigt einen linearen Kraft-Weg-Verlauf bis ein Kraftmaximum erreicht ist und anschließend die Kraft bei Zunahme des Weges sinkt. Die ermittelte Stent-Abzugskraft beträgt 1,6 N und liegt damit oberhalb der Stent-Abzugskraft des Boston Scientific Liberté 3,0 x 16 mm [145] einem Stentsystems mit einem Bare Metal Stent. Die Stent-Abzugskraft wird als ausreichend eingestuft und das Stent-Delivery-System für die Untersuchungen zur Implantierbarkeit des Stentsystems freigegeben.

7.1.2 Überprüfung der Trackability des Stentsystems

Ein weiterer Aspekt ist die Überprüfung der Trackability, womit die Fähigkeit des Stent-Delivery-Systems bzw. des Stentsystems beschrieben wird an die Zielläsion zu gelangen. Dabei wird die Trackability des Systems durch die Reibung mit dem Führungskatheter und der Gefäßwand sowie der Biegesteifigkeit beeinflusst. Zur Beurteilung wurden Modelle, die dem linken Herzen nachempfunden sind, entwickelt [145]. Diese Modelle bieten die Möglichkeit verschiedenste Systeme zu untersuchen, einzustufen und miteinander zu vergleichen.

In der vorliegenden Arbeit wurde das Stentsystem hinsichtlich der Trackability experimentell untersucht. Das Gefäßmodell (Abb. 69) befindet sich in einem auf 37 °C temperiertem Wasserbad. Dabei wurden keine Kräfte aufgezeichnet, sondern lediglich die Handhabbarkeit des Stentsystems untersucht. Die Untersuchung zeigte eine höhere Steifigkeit des Stentsystems im Vergleich zu konventionell erhältlichen Stentsystemen, was durch die Stentkonstruktion begründet ist. Der Stent mit der Stentkonstruktion C5M11 stellt eine wesentlich steifere Struktur als Bare Metal Stents mit z. B. open cell Designs dar. Das Stentsystem ließ sich jedoch durch die schwierige Strecke A - E manövrieren, so dass das Stentsystem für die Implantation geeignet erscheint.

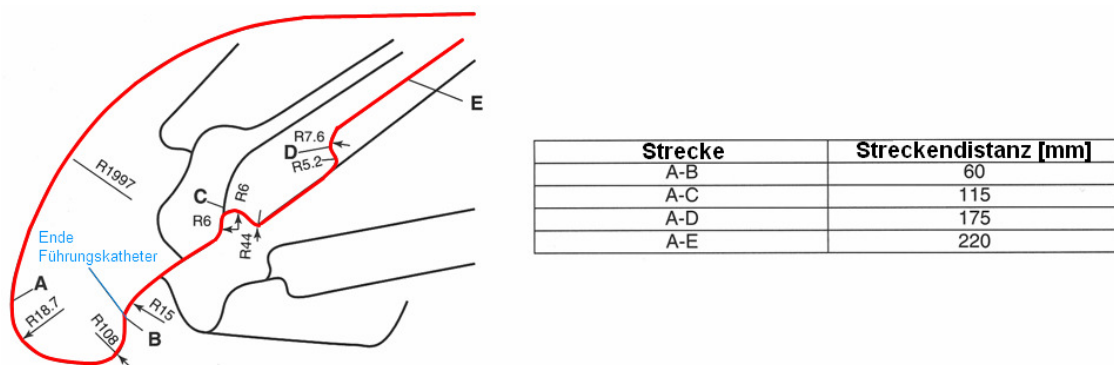


Abb. 69: Modell zur vergleichenden Trackability-Untersuchung mit markierter Teststrecke A - E (rot) und Angaben zur Streckendistanz nach [145].

Eine Reduzierung der Biegesteifigkeit zur Verbesserung der Trackability ist durch Veränderungen des Stentdesigns realisierbar. Durch zusätzliche Brücken- bzw. Biegeelemente, die die Stentstruktur über die Stentlänge unterbrechen, kann eine geringere Biegesteifigkeit erreicht werden. Dabei darf das Tragverhalten nicht beeinflusst werden.

7.2 Untersuchung der Implantierbarkeit des Stentsystems im Tier

Zur Überprüfung der Implantierbarkeit bioabsorbierbarer koronarer Polymerstents werden Polymerstents mit dem Design D16 mittels CO₂-Laser aus getauchtem Halbzeug mit einer Stentlänge von 10,5 mm gefertigt. Die Halbzeuge haben dabei ein Profil von 1,7 mm und eine Wandstärke von 0,15 mm. Die Stents sind 6 French kompatibel. Die Stents werden auf Ballonkathetern PRO-Kinetic 3.0 x 10 mm mit Überschläuchen wie in Abschnitt 7.1 fixiert. Dabei werden zwei der Stentsysteme für die Implantation im Tier verwendet.

7.2.1 Implantation des Stentsystems

Nach Virmani et al. [185] sind die Heilungsprozesse von Arterien gesunder Tiere denen des Menschen ähnlich. Es unterscheiden sich lediglich die Heilungszeiten [57]. Beim Menschen erreicht die Neointimahyperplasie das größte Ausmaß nach sechs bis zwölf Wochen der Stentimplantation, während diese in Schweinearterien nach zwei Wochen das Maximum erreicht [185].

Obwohl es kein ideales Tiermodell gibt, sind Studien mit gut charakterisierten Tiermodellen zur Vorhersage, wie sich das Implantat im Gefäß verhalten wird, geeignet. Das am weitesten verbreitete Tiermodell ist das Schwein, wobei zwei Arten zu unterscheiden sind: das Hausschwein und das Minischwein. Die Arteriengrößen sind ebenfalls geeignet, was ein klarer Vorteil dieses Modells ist. Neben diesem Modell wird für die Stentimplantation das Kaninchen verwendet.

Die Untersuchung der Implantierbarkeit erfolgt an zwei Hausschweinen. Dazu werden je ein Polymerstent und ein Bare Metal Stent (PRO-Kinetic 3,0 x 13 mm, BIOTRONIK) in die RCx bzw. LAD implantiert. Der Bare Metal Stent wird nach den Angaben des Herstellers expandiert und der Polymerstent nach dem im Abschnitt 4.4.1 beschriebenen Regime. Bei den Hausschweinen wurde der arterielle Zugang zum koronaren Gefäßsystem über die rechte A. femoralis mit einer 6 French-Schleuse realisiert und anschließend 200 IE/kg Heparin verabreicht. Über einen Führungsdraht und Führungskatheter wurde das Stent-Delivery-System unter Röntgenbeobachtung platziert und expandiert (Abb. 70).

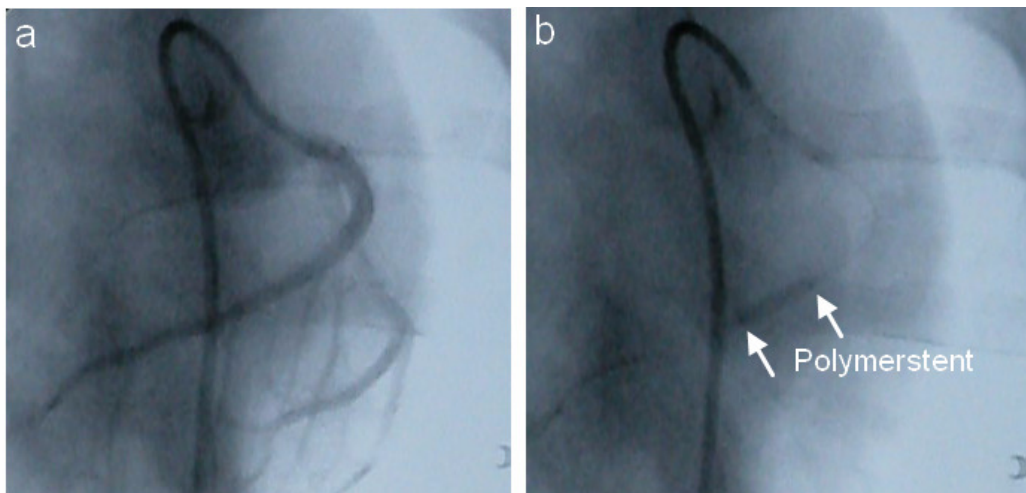


Abb. 70: Röntgendarstellung der Koronararterien vor (a) und nach (b) Implantation eines Polymerstents.

Die Expansion der Stents erfolgt mit einem Gefäß-Oversizing von 10 %, das bei dem Polymerstent wegen der Wandstärke resultiert und bei dem Bare Metal Stent wegen des höheren Expansionsdrucks. Die Überprüfung der Lumen erfolgte mittels Kontrastmittels. Alle vier Implantationen verliefen erfolgreich und komplikationslos.

Beide Tiere erhielten ab dem Tag der Operation Clopidogrel und Azetylsalizylsäure (ASS) für den Zeitraum von vier Wochen. Tier I verstarb in der OP-Nacht durch einen Schlaganfall. Nach vier Wochen wurde das zweite Tier euthanasiert und die gestenteten Gefäße entnommen und in Kunststoff eingebettet.

7.2.2 Fazit zum implantierten Stentsystem

Die gestenteten Gefäße wurden nach vier Wochen explantiert und in 10 %-iger Formalin-Lösung fixiert. Anschließend erfolgte die Entwässerung der explantierten Gefäßabschnitte in einer aufsteigenden Alkoholreihe und Lagerung in Xylol bei Raumtemperatur für die Dauer von 4 h und bei 4 °C für 10 h. Nach der Entwässerung wurden die Explantate zunächst mit Technovit 9100 (Heraeus Kulzer GmbH, Wehrheim Deutschland) infiltriert und in Technovit 9100 eingebettet. Die Aushärtung erfolgte bei 4 °C für 24 – 72 h.

Mittels Schliffpräparation und lichtmikroskopischen Aufnahmen (Abb. 71) konnte ein vollständiges Einwachsen des Polymerstents (a) und des Bare Metal Stents (b) gezeigt werden. In den Schliffbildern ist die höhere Wandstärke des Polymerstents im Vergleich zum Bare Metal Stent zu erkennen. Bei beiden Stents ist Neointima gewachsen, wodurch die Stents eingebettet sind.

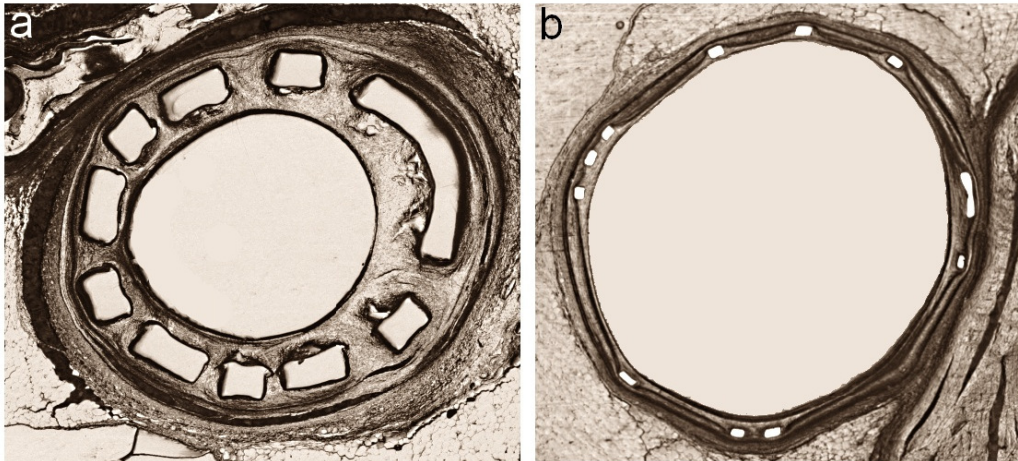


Abb. 71: Schliff von gestenteten Gefäßexplantaten nach vier Wochen: Polymerstent (a) und Bare Metal Stent (b).

Mit den in vitro Untersuchungen zur Erprobung eines geeigneten Stent-Delivery-Systems und den darauf aufbauenden in vivo Implantationsversuchen am Schwein konnte die Implantierbarkeit des Stentsystems und das Einwachsen des Polymerstents gezeigt werden.

Diese viel versprechenden Ergebnisse sind in weiteren Untersuchungen mit größeren Stückzahlen zu verifizieren und nach den üblichen Beurteilungsmethoden zu bewerten.

8 Zusammenfassung und Ausblick

In der Kardiologie hat sich der klinische Einsatz von Bare Metal Stents bzw. Drug-Eluting-Stents in den letzten Jahren etabliert. Allein in Deutschland werden etwa 220 000 Stents pro Jahr implantiert. Die wesentlichen Komplikationen sind die Restenosen bzw. die In-Stent-Restenosen [66, 81, 113, 182] und die Spätthrombosen. Bei der Restenose kommt es nach erfolgter Stentimplantation zu einer zu starken Wundheilung, die sich in einem zu starken Wachstum der Muskelzellen in das Gefäß- bzw. in das Stentlumen äußert und zum Verschluss des Stents bzw. des Gefäßes führt [62, 106]. Die Biofunktionalisierung der Stentoberfläche bei den Drug-Eluting-Stents unter Verwendung antiproliferativer Wirkstoffe als Lösung der In-Stent-Restenose führt zum Auftreten von Thrombosen, die durch eine nicht ausreichende Endothelialisierung verursacht wird [41, 148]. Mit Hilfe absorbierbarer Stents aus korrodierbaren Metallen oder Polymeren sollen die Restenosen und Thrombosen vermieden werden.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden absorbierbare Stents, insbesondere in Tier- bzw. Humanstudien befindliche Polymerstents, vorgestellt. Die klinischen und technischen Aspekte der einzelnen Systeme wurden bestimmt und die Anforderungen an den idealen Stent und das Stent-Delivery-System [150, 158] herausgearbeitet. Im Vergleich zu Bare Metal Stents aus CoCr und 316L müssen die minimalen Grenzwerte bei der elastischen Rückfederung (Recoil) unter 5 % und der Radialfestigkeit (Kollapsdruck) von 0,5 bar erreicht werden.

Bei der Polymerauswahl bioabsorbierbarer Stents ist die Biokompatibilität und die Degradationszeit des Polymers zu berücksichtigen [55]. Die Biokompatibilität sichert den Heilungsprozess und schließt zu starke Fremdkörperreaktionen aus. Mit der Degradationszeit wird die vollständige Endothelialisierung vor der gewollten Frakturierung des Stents gewährleistet. Voruntersuchungen zum Blend PLLA/P(4HB) 77,5/22,5 % (w/w) zeigten eine gute Biokompatibilität und geeignete Werkstoffkennwerte [68]. Die Untersuchungen hinsichtlich der Degradationszeit des Polymerblends zeigten nach sechs Monaten einen Molekulargewichtsabbau von 90 %, so dass der Blend PLLA/P(4HB) 77,5/22,5 % (w/w) eine geeignete Degradationszeit für die Implantation im Menschen aufweist.

Die durchgeführten Untersuchungen bestätigten die Eignung des Polymerblends für die Halbzeugherstellung zur Stentfertigung. Dabei wurde der Einfluss der Halbzeugherstellung im Tauchverfahren und mittels Extrusion betrachtet. Beide Verfahren sind zur Herstellung der Halbzeuge geeignet. Auf Basis der erzeugten Halbzeuge erfolgte die Ermittlung der Werkstoffkennwerte im uniaxialen Zugversuch bei 37° C für die Finite-Elemente-Analyse (FEA) und für die Charakterisierung des Polymerblends bzgl. des Halbzeugherstellungs-

verfahrens. Die FEA ist eine etablierte Methode zur Abschätzung des Verformungsverhaltens von Stents und zur Ermittlung mechanischer Stenteigenschaften geeignet. Dabei liegt die Herausforderung in der Charakterisierung des Werkstoffs bzw. der Ermittlung der Eingangsgrößen für das FE-Modell. Die Eigenschaften des Werkstoffs hängen dabei von den technologischen Prozessen bei der Halbzeugherstellung und bei der Stentfertigung ab.

Die systematischen Schneidversuche an den hergestellten Halbzeugen mittels CO₂-Lasers und die Untersuchungen der gefertigten Stents mittels der Rasterelektronenmikroskopie ergaben eine Schnittbreite von 0,09 mm und eine Wärmeeinflusszone entlang der Laserschnitte. Die mittels Ti:Sa-Laser gefertigten Stents wiesen Schnitte mit einer Schnittbreite von 0,03 mm ohne einen Wärmeeinflussbereich auf. Dadurch besteht die Notwendigkeit die für den CO₂-Laser optimierten Stentdesigns für die Stentfertigung mittels Ti:Sa-Lasers anzupassen.

Am Beispiel des ballonexpandierbaren bioabsorbierbaren Polymerstents (CORMERIC) mit dem Designs D16, der mittels CO₂-Laser aus getauchtem Halbzeug gefertigt wurde, wurde die numerische und experimentelle Vorgehensweise zur Entwicklung bioabsorbierbarer Polymerstents gezeigt. Das Verformungsverhalten bei Ballonexpansion bzw. -deflation sowie unter radialem Außendruck wurde untersucht und die mechanischen Stentkennwerte: Recoil und Kollapsdruck ermittelt. Die Ergebnisse der FEA werden mit denen aus dem Experiment verifiziert. Die vorgestellte Herangehensweise bzgl. der FEA kann für die Beurteilung von Stentkonstruktionen grundsätzlich verwendet werden. Dabei sind die getroffenen Annahmen zur Vereinfachung des physikalischen Problems zu berücksichtigen, da diese das Ergebnis verfälschen können.

Mit Hilfe von Variantenuntersuchungen und Parameterstudien werden grundlegende Aspekte bei der Entwicklung bioabsorbierbarer koronarer Polymerstents betrachtet. Unter Berücksichtigung der sich aus der Historie ergebenden Anforderungen an einen idealen Stent wurden die Werkstoffeigenschaften und das Stentprofil optimiert. Die experimentellen Untersuchungen bestätigten die Eignung der Herstellungsverfahren: Tauchverfahren und Extrusion. Da niedermolekulare PLLA nach Lincoff et al. [102] bzw. Taylor et al. [176] zu stärkeren Gewebereaktionen führt, wird für die Halbzeugherstellung die Blendkombination aus der höhermolekularen PLLA (L214) mit P(4HB) im Verhältnis 77,5/22,5 % (w/w) verwendet. Bei der Extrusion der Halbzeuge tritt wegen der notwendigen Prozesstemperatur ein Molekulargewichtsverlust von 50 % ein. Dabei muss der Einfluss auf die Gewebereaktion und das Degradationsverhalten untersucht werden.

Die Strukturierung der Halbzeuge mittels CO₂- bzw. Ti:Sa-Laser führt zu einer Erhöhung des Molekulargewichts um 15 % bzw. 25 %. Eine Erhöhung des Molekulargewichtes nach Laserstrukturierung könnte sich positiv auswirken. Dies muss jedoch in Biokompatibilitäts-

untersuchungen bestätigt werden. Beide Laserschneidtechnologien sind für die Stentfertigung geeignet. Hinsichtlich der Recoilwerte ist die Stentfertigung mittels CO₂-Lasers ohne erfolgte Designoptimierung der Stentfertigung mittels Ti:Sa-Laser vorzuziehen.

Bzgl. des Sterilisationsverfahrens bei Stents aus dem Blend PLLA/P(4HB) 77,5/22,5 % (w/w) besteht noch erheblicher Optimierungsbedarf. Die Nutzung von Ethylenoxid führt zur Versprödung des Werkstoffs und somit der Polymerstents, die jedoch durch veränderte Prozessparameter reduziert werden konnte. Die Sterilisation mittels β -Strahlung induziert einen erheblichen Molekulargewichtsabbau des Polymerblends. Dabei bleibt der Einfluss auf die Gewebereaktion zu klären. Die Gewebe- bzw. Entzündungsreaktion kann jedoch durch das Potential des Polymerstents als Medikamententräger, im Sinne eines Drug-Eluting-Stents, gelöst werden.

Die Untersuchungen hinsichtlich des Expansionsverhältnisses unter Berücksichtigung des Halbzeugaußendurchmessers bzw. des Expansionsdurchmessers zeigten einen Einfluss auf das Verformungsverhalten der Stents unter Ballonexpansion bzw. -deflation und radialem Außendruck. Ein größeres Expansionsverhältnis führt beim Aufrichten der Struts in den hoch beanspruchten Bereichen zum Fließen mit anschließendem Verstrecken des Werkstoffs. Das führt zu einem geringen Recoil der Stents, jedoch gleichzeitig zu einer Verschlechterung des Tragverhaltens unter radialem Außendruck. Für die Stents mit einem Außendurchmesser von 1,4 mm ist der Expansionsdurchmesser von 2,5 mm dem von 3,0 mm vorzuziehen. Bei erforderlichem Expansionsdurchmesser von 3,0 mm ist ein Stent mit dem Außendurchmesser von 1,7 mm zu verwenden. Hinsichtlich des Expansionsdurchmessers ist der Einfluss des Expansionsverhältnisses nicht entscheidend. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die Erhöhung der Wandstärke eine Erhöhung des Kollapsdrucks bewirkt. Alle betrachteten Wandstärken ergeben ein 6 French kompatibles Stentprofil, so dass die Wahl einer höheren Wandstärke in Betracht gezogen werden kann.

Durch die größere Wandstärke ragt der Stent jedoch weiter in das Gefäßlumen als ein Bare Metal Stent mit einer durchschnittlichen Wandstärke von 0,08 mm. Bei gleichem Ballondurchmesser würde der Polymerstent das Gefäß stärker überdehnen und dadurch stärkere Beanspruchungen hervorrufen. Zamora et al. [195] und Dirsch et al. [45] berichten über eine Begünstigung von In-Stent-Restenosen, eine Neointimaverletzung, Thrombenbildung, Mediakomprimierung und teilweise auftretender Medianekrose. Bei beiden Untersuchungen wurden Bare Metal Stents verwendet, die eine höhere Steifigkeit aufweisen als Stents aus dem Blend PLLA/P(4HB) 77,5/22,5 % (w/w). Hinzu kommt die höhere Gefäß-Flächenabdeckung bei der Polymerstentimplantation, die bei den Stents mit der Stentkonstruktion C5M11 mit 30 % höher als die bei Bare Metal Stents mit 12 - 23 % ist [106]. Dies könnte zu geringeren Intimaverletzungen führen, da durch die breiteren Struts die Kraftübertragung flächiger wird. Hinzu kommt die geringere Steifigkeit des Blends, wodurch die Intima

ebenfalls geringer beansprucht wird. Um die Gefäßüberdehnung zu vermeiden, sollte der Ballondurchmesser jedoch an die Gegebenheiten des Polymerstents angepasst werden.

Weiterhin wurden mögliche Stentdesigns unter Berücksichtigung der Stentfertigung mittels CO₂-Lasers entwickelt und das Verformungsverhalten der einzelnen Stentdesigns diskutiert. Aus den entwickelten Stentdesigns wurden Stentsegmente für die FEA modelliert und untersucht. Anhand der Ergebnisse wurden Stents mit ausgewählten Designs mittels CO₂- bzw. Ti:Sa-Lasers gefertigt und vergleichend untersucht. Die mittels CO₂-Laser gefertigten Stents aus getauchtem Halbzeug mit dem Design D16 zeigten im Gesamten die besten Ergebnisse. Deshalb wurden weitere Stents gefertigt und ein geeignetes Stent-Delivery-System in in vitro Experimenten erprobt. Anschließend erfolgte eine in vivo Erprobung des Stentsystems an den Koronararterien bei zwei Hausschweinen. Die Stents wurden nach vier Wochen explantiert und die Methode zur Beurteilung der Stent-Gewebe-Interaktion erprobt. Mit Hilfe der Schliffpräparation konnte ein Einheilen des Polymerstents mit einer Neointima-ausprägung gezeigt werden.

Aktuell berichten drei Forschergruppen über den Einsatz ihrer Polymerstents im Menschen:

- Igaki-Tamai Stent, Igaki Medical Planning Co., Ltd., Kyoto, Japan [171]
- BVS, Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA
- ReZolveTM, REVA Medical Inc., San Diego, CA, USA.

Die Gruppe um Igaki-Tamai entwickelt einen koronaren selbstexpandierenden Stent mit zick-zack Helixstruktur aus PLLA bzw. PLA/Transilast [178, 179, 193]. Die Implantation in Koronararterien mit Läsionen des Typs B bzw. C verliefen erfolgreich. Nachteile dieses System birgt das zweistufige Expansionsverfahren mit der auf 50 °C erhitzbaren Ballonhülle, die am Implantationsort entfernt wird und die Stentexpansion initiiert. Dies birgt mit 20 – 30 min einen erheblichen Risikofaktor in sich. Das Stentprofil ist mit 8 French [171] sehr groß. Auf dem Markt befindliche Metallstentsysteme weisen ein Stentprofil von 5 – 6 French auf. Tamai et al. [171] berichten über einen Spätlumenverlust von 0,44 mm. Angaben zum elastischen Recoil und Kollapsdruck werden nicht getroffen.

Über den Stent von Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA ist am meisten publiziert worden. Bei dem Stent handelt es sich um einen ballonexpandierbaren Stent mit einem closed cell Design aus hochmolekularer PLLA mit PDLLA-Beschichtung, in der der Wirkstoff Everolimus inkorporiert ist [64, 175]. Das Stentprofil ist 6 French kompatibel. Bei der Humanstudie (ABSORB) handelt es sich um eine Multizenterstudie, die 2006 gestartet wurde. Die Implantation in die Koronararterien verlief erfolgreich. Konorza et al. [92] geben einen relativen Stent-Recoil nach Stentimplantation von 6,85 % an. Der Spätlumenverlust ist mit 0,43 mm nach sechs Monaten dem des Stents von Igaki-Tamai etwa gleich groß.

Zu dem Stent von REVA Medical, San Diego, CA, USA wurde auf einigen Konferenzen und auf der Internetseite der Firma berichtet. Es handelt sich um einen ballonexpandierbaren Stent aus einem Tyrosinderivat aus Polycarbonat [26, 187] mit einem Gleit-Einrast-Design. Das Stentprofil beträgt 1,7 mm mit einer Stentwandstärke von 0,15 mm und ist somit ebenfalls 6 French kompatibel [1]. Im Unterschied zu den genannten Stents ist dieser Stent röntgensichtbar und benötigt keine zusätzlichen Röntgenmarker. Die Absorptionszeit ist mit zwei Jahren [125] jedoch sehr lang. Angaben zum Recoil oder Kollapsdruck werden nicht berichtet.

Im Vergleich weist der in der vorliegenden Arbeit untersuchte bioabsorbierbare Polymerstent mit dem ballonexpandierbaren Design D16 sehr gute Stenteigenschaften auf. So erfüllt das Stentprofil mit 6 French die Kompatibilität zu auf dem Markt befindlichen Bare Metal Stents und ist niedriger als das des Stents der Gruppe von Igaki-Tamai, Igaki Medical Planning Co., Ltd., Kyoto, Japan. Der Recoil liegt mit $3,9 \pm 0,7 \%$ unter dem des Stents von Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA und liegt im Bereich des Recoils von Bare Metal Stents. Der Kollapsdruck kann mit den anderen Polymerstents wegen der fehlenden Angaben nicht verglichen werden. Der Kollapsdruck von $0,49 \pm 0,06$ bar erreicht die Werte von Bare Metal Stents in den 1990-ern.

Literaturverzeichnis

- [1] Reva Medical, Inc., <http://www.teamreva.com>
- [2] DES Safety Booklet 2007: Abott Vascular: Crossroads Institute for Cardiac and Vascular Education.
- [3] Bioabsorbable Therapeutics, Inc., <http://www.bioabsorbabletx.com>, 2008.
- [4] Statistisches Bundesamt: Todesursachen in Deutschland - Gestorbene in Deutschland an ausgewählten Todesursachen. Vol. Fachserie 12, Reihe 4. 2009: Wiesbaden.
- [5] Abaqus Online Documentation: Version 6.7. Generated: Wed April 11, 2007: © Dassault Systèmes, 2007.
- [6] Albertsson A: Advances in Polymer Science. Degradable Aliphatic Polyester, Albertsson A. Vol. 157. 2002, Berlin: Springer.
- [7] Alfonso F, Macaya C, Goicolea J, Hernandez R, Segovia J, Zamorano J, Banuelos C and Zarco P: Determinants of coronary compliance in patients with coronary artery disease: an intravascular ultrasound study. In: J Am Coll Cardiol, 1994. 23(4): 879-84.
- [8] Arjomand H, Turi Z G, McCormick D and Goldberg S: Percutaneous coronary intervention: historical perspectives, current status, and future directions. In: Am Heart J, 2003. 146(5): 787-96.
- [9] Attinger F M: Two-dimensional in-vitro studies of femoral arterial walls of the dog. In: Circ Res, 1968. 22(6): 829-40.
- [10] Azuma T and Hasegawa M: A rheological approach to the architecture of arterial walls. In: Jpn J Physiol, 1971. 21(1): 27-47.
- [11] Baird R N, Kidson I G, L'Italien G J and Abbott W M: Dynamic compliance of arterial grafts. In: Am J Physiol, 1977. 233(5): H568-72.
- [12] Banai S, Gertz S D, Gavish L, Chorny M, Perez L S, Lazarovich G, Lanculovich M, Hoffmann M, Orlowski M, Golomb G and Levitzki A: Tyrphostin AGL-2043 eluting stent reduces neointima formation in porcine coronary arteries. In: Cardiovasc Res, 2004. 64(1): 165-71.
- [13] Bathe J: Finite-Elemente-Methoden. 2. Auflage. 2002, Berlin: Springer.
- [14] Bauters C, Hubert E, Prat A, Bougrimi K, Van Belle E, McFadden E P, Amouyel P, Lablanche J M and Bertrand M: Predictors of restenosis after coronary stent implantation. In: J Am Coll Cardiol, 1998. 31(6): 1291-8.
- [15] Becher B: Entwicklung eines biodegradierbaren Koronarstentes auf der Basis von Poly-L-lactid: Laserschneiden von Polymeren mittels CO₂-Laser und Titan-Saphir-Laser. Dissertation: Institut für Biomedizinische Technik, Universität Rostock. Rostock, 2005.
- [16] Benedict J V, Walker L B and Harris E H: Stress-strain characteristics and tensile strength of unembalmed human tendon. In: J Biomech, 1968. 1(1): 53-63.
- [17] Bennett M R: In-stent stenosis: pathology and implications for the development of drug eluting stents. In: Heart, 2003. 89(2): 218-24.
- [18] Bergel D H: The static elastic properties of the arterial wall. In: J Physiol, 1961. 156: 445-57.
- [19] Bhargava B, Reddy N K, Karthikeyan G, Raju R, Mishra S, Singh S, Waksman R, Virmani R and Somaraju B: A novel paclitaxel-eluting porous carbon-carbon nanoparticle coated, nonpolymeric cobalt-chromium stent: evaluation in a porcine model. In: Catheter Cardiovasc Interv, 2006. 67(5): 698-702.
- [20] Billinger M, Buddeberg F, Hubbell J A, Elbert D L, Schaffner T, Mettler D, Windecker S, Meier B and Hess O M: Polymer stent coating for prevention of neointimal hyperplasia. In: J Invasive Cardiol, 2006. 18(9): 423-6; discussion 7.
- [21] Black J and Hastings G: Handbook of Biomaterial Properties. First Edition. 1998, London: Chapman & Hall.
- [22] Blindt R, Hoffmeister K M, Bienert H, Pfannschmitt, Bartsch G, Thissen H, Klee D and Vom Dahl J: Development of a new biodegradable intravascular polymer stent with simultaneous incorporation of bioactive substances. In: Int J Artif Organs, 1999. 22(12): 843-53.
- [23] Bolz A and Urbaszek W: Technik in der Kardiologie Eine interdisziplinäre Darstellung für Ingenieure und Mediziner. 2002, Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.

- [24] Bonnet M: Kunststoffe in der Ingenieur Anwendung. 2009, Wiesbaden: Vieweg + Teubner GWV Fachverlage GmbH.
- [25] Boysen M, Braun D, Carlowitz B, Disselhoff R, Ehrenstein G W, Groß D and Heuel O J: Kunststoff Handbuch. Band 1: Die Kunststoffe, Becker GE and Braun D. 1990, München Wien: Carl Hanser Verlag.
- [26] Brown D A, Lee E W, Loh C T and Kee S T: A new wave in treatment of vascular occlusive disease: biodegradable stents--clinical experience and scientific principles. In: J Vasc Interv Radiol, 2009. 20(3): 315-24.
- [27] PCI versus isolierter Koronaroperationen. Beitrag am P-C-I Symposium in München am 4./5.12.2008., <http://www.bruckenberg.de/>, 2008.
- [28] Bunger C M, Grabow N, Hauenstein K, Ketner L, Kroger C, Sternberg K, Kramer S, Lootz D, Schmitz K H, Kreutzer H J, Klar E and Schareck W: Anastomotic stenting in a porcine aortoiliac graft model. In: Lab Anim, 2007. 41(1): 71-9.
- [29] Bunger C M, Grabow N, Kroger C, Lorenzen B, Hauenstein K, Goosmann M, Schmitz K P, Kreutzer H J, Lootz D, Ince H, Nienaber C A, Klar E, Schareck W and Sternberg K: Iliac anastomotic stenting with a sirolimus-eluting biodegradable poly-L-lactide stent: a preliminary study after 6 weeks. In: J Endovasc Ther, 2006. 13(5): 630-9.
- [30] Bünge C M, Grabow N, Sternberg K, Goosmann M, Schmitz K P, Kreutzer H J, Ince H, Klische S, Nienaber C A, Martin D P, Williams S F, Klar E and Schareck W: A biodegradable stent based on poly(L-lactide) and poly(4-hydroxybutyrate) for peripheral vascular application: Preliminary experience in the pig. In: J Endovasc Ther, 2007. 14(5): 725-33.
- [31] Bunger C M, Grabow N, Sternberg K, Ketner L, Kroger C, Lorenzen B, Hauenstein K, Schmitz K P, Kreutzer H J, Lootz D, Ince H, Nienaber C A, Klar E and Schareck W: Iliac anastomotic stenting with a biodegradable poly-L-lactide stent: a preliminary study after 1 and 6 weeks. In: J Endovasc Ther, 2006. 13(4): 539-48.
- [32] Bunger C M, Grabow N, Sternberg K, Kroger C, Ketner L, Schmitz K P, Kreutzer H J, Ince H, Nienaber C A, Klar E and Schareck W: Sirolimus-eluting biodegradable poly-L-lactide stent for peripheral vascular application: a preliminary study in porcine carotid arteries. In: J Surg Res, 2007. 139(1): 77-82.
- [33] Carton R W, Dainauskas J and Clark J W: Elastic properties of single elastic fibers. In: J Appl Physiol, 1962. 17: 547-51.
- [34] Chen M C, Chang Y, Liu C T, Lai W Y, Peng S F, Hung Y W, Tsai H W and Sung H W: The characteristics and in vivo suppression of neointimal formation with sirolimus-eluting polymeric stents. In: Biomaterials, 2009. 30(1): 79-88.
- [35] Colombo A, Ferraro M, Itoh A, Martini G, Blengino S and Finci L: Results of coronary stenting for restenosis. In: J Am Coll Cardiol, 1996. 28(4): 830-6.
- [36] Colombo A and Karvouni E: Biodegradable stents: "fulfilling the mission and stepping away". In: Circulation, 2000. 102(4): 371-3.
- [37] Commandeur S, van Beusekom H M and van der Giessen W J: Polymers, drug release, and drug-eluting stents. In: J Interv Cardiol, 2006. 19(6): 500-6.
- [38] Conti J C and Strope E R: Radial compliance of natural and mock arteries: how this property defines the cyclic loading of deployed vascular stents. In: Biomed Sci Instrum, 2002. 38: 163-72.
- [39] Costa M A and Simon D I: Molecular basis of restenosis and drug-eluting stents. In: Circulation, 2005. 111(17): 2257-73.
- [40] Cragg A, Lund G, Rysavy J, Castaneda F, Castaneda-Zuniga W and Amplatz K: Nonsurgical placement of arterial endoprostheses: a new technique using nitinol wire. In: Radiology, 1983. 147(1): 261-3.
- [41] Curfman G D, Morrissey S, Jarcho J A and Drazen J M: Drug-eluting coronary stents-promise and uncertainty. In: N Engl J Med, 2007. 356(10): 1059-60.
- [42] De Beule M, Mortier P, Carlier S G, Verheghe B, Van Impe R and Verdonck P: Realistic finite element-based stent design: the impact of balloon folding. In: J Biomech, 2008. 41(2): 383-9.
- [43] de Scheerder I, Wang K, Wilczek K, van Dorpe J, Verbeken E, Desmet W, Schacht E and Piessens J: Local methylprednisolone inhibition of foreign body response to coated intracoronary stents. In: Coron Artery Dis, 1996. 7(2): 161-6.

- [44] Diener T, Hensel B, Heublein B, Barlach S, Rohde R, Sternberg K, Schmitz K-P, Harder C, Hartwig S and Tittelbach M: Biodegradable Drug Depots on Coronary Stents - Local Drug Delivery in Interventional Cardiology. In: *Progress in Biomedical Research*, 2003. 8(2): 82-91.
- [45] Dirsch O, Dahmen U, Fan L M, Gu Y L, Shen K, Wieneke H and Erbel R: Media remodeling--the result of stent induced media necrosis and repair. In: *Vasa*, 2004. 33(3): 125-9.
- [46] Dotter C T, Buschmann R W, McKinney M K and Rosch J: Transluminal expandable nitinol coil stent grafting: preliminary report. In: *Radiology*, 1983. 147(1): 259-60.
- [47] Dotter C T and Judkins M P: Transluminal Treatment of Arteriosclerotic Obstruction. Description of a New Technic and a Preliminary Report of Its Application. In: *Circulation*, 1964. 30: 654-70.
- [48] Dotter C T and Judkins M P: Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction. Description of a new technic and a preliminary report of its application. 1964. In: *Radiology*, 1989. 172(3 Pt 2): 904-20.
- [49] Dumoulin C and Cochelin B: Mechanical behaviour modelling of balloon-expandable stents. In: *J Biomech*, 2000. 33(11): 1461-70.
- [50] Eberhart R C, Su S H, Nguyen K T, Zilberman M, Tang L, Nelson K D and Frenkel P: Bioresorbable polymeric stents: current status and future promise. In: *J Biomater Sci Polym Ed*, 2003. 14(4): 299-312.
- [51] Engelberg I and Kohn J: Physico-mechanical properties of degradable polymers used in medical applications: a comparative study. In: *Biomaterials*, 1991. 12(3): 292-304.
- [52] Erbel R, Bose D, Haude M, Kordish I, Churzidze S, Malyar N, Konorza T and Sack S: [Absorbable coronary stents. New promising technology]. In: *Herz*, 2007. 32(4): 308-19.
- [53] Erbel R, Di Mario C, Bartunek J, Bonnier J, de Bruyne B, Eberli F R, Erne P, Haude M, Heublein B, Horrigan M, Ilesley C, Bose D, Koolen J, Luscher T F, Weissman N and Waksman R: Temporary scaffolding of coronary arteries with bioabsorbable magnesium stents: a prospective, non-randomised multicentre trial. In: *Lancet*, 2007. 369(9576): 1869-75.
- [54] Erdmann E: *Klinische Kardiologie Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße*. 6., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage. 2006, Heidelberg: Springer Medizin.
- [55] Erne P, Schier M and Resink T J: The road to bioabsorbable stents: reaching clinical reality? In: *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2006. 29(1): 11-6.
- [56] Etave F, Finet G, Boivin M, Boyer J C, Rioufol G and Thollet G: Mechanical properties of coronary stents determined by using finite element analysis. In: *J Biomech*, 2001. 34(8): 1065-75.
- [57] Farb A, Sangiorgi G, Carter A J, Walley V M, Edwards W D, Schwartz R S and Virmani R: Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. In: *Circulation*, 1999. 99(1): 44-52.
- [58] Feng Ju Z X, Katsuhiko Sasaki: On the finite element modelling of balloon-expandable stents. In: *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 2008. 1: 10.
- [59] Finn A V, Nakazawa G, Joner M, Kolodgie F D, Mont E K, Gold H K and Virmani R: Vascular responses to drug eluting stents: importance of delayed healing. In: *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007. 27(7): 1500-10.
- [60] Fischman D L, Leon M B, Baim D S, Schatz R A, Savage M P, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M and et al.: A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. In: *N Engl J Med*, 1994. 331(8): 496-501.
- [61] Fishbein I, Alferiev I, Bakay M, Stachelek S J, Sobolewski P, Lai M, Choi H, Chen I W and Levy R J: Local delivery of gene vectors from bare-metal stents by use of a biodegradable synthetic complex inhibits in-stent restenosis in rat carotid arteries. In: *Circulation*, 2008. 117(16): 2096-103.
- [62] Forrester J S, Fishbein M, Helfant R and Fagin J: A paradigm for restenosis based on cell biology: clues for the development of new preventive therapies. In: *J Am Coll Cardiol*, 1991. 17(3): 758-69.
- [63] Friedmann M, Felton L and Byers S: The antiatherogenic effect of irridium 192 upon cholesterol-fed rabbits. In: *Journal of Clinical Investigation*, 1997. 43: 8.
- [64] Garcia-Garcia H M, Gonzalo N, Pawar R, Kukreja N, Dudek D, Thuesen L, Ormiston J A, Regar E and Serruys P W: Assessment of the absorption process following bioabsorbable everolimus-eluting stent implantation: temporal changes in strain values and tissue composition using

- intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. A substudy of the ABSORB clinical trial. In: *EuroIntervention*, 2009. 4(4): 443-8.
- [65] Gijssen F J, Miglilavacca F, Schievano S, Socci L, Petrini L, Thury A, Wentzel J J, van der Steen A F, Serruys P W and Dubini G: Simulation of stent deployment in a realistic human coronary artery. In: *Biomed Eng Online*, 2008. 7: 23.
 - [66] Gorennoi V D C, Hagen A.: Coated stents to prevent restenosis in coronary heart disease [Senkung der Restenoserate durch Einsatz beschichteter Stents bei koronarer Herzkrankheit]. In: *GMS Health Technol Assess*, 2005. 1(6).
 - [67] Grabow N, Bunger C, Sternberg K, Mews S, Schmohl K and Schmitz K P: Mechanical properties of a biodegradable balloon-expandable stent from poly(L-lactide) for peripheral vascular applications. In: *ASME J Med Devices*, 2007. 1(1): 84-8.
 - [68] Grabow N, Bunger C M, Schultze C, Schmohl K, Martin D P, Williams S F, Sternberg K and Schmitz K P: A biodegradable slotted tube stent based on poly(L-lactide) and poly(4-hydroxybutyrate) for rapid balloon-expansion. In: *Ann Biomed Eng*, 2007. 35(12): 2031-8.
 - [69] Grabow N, Martin H and Schmitz K P: The impact of material characteristics on the mechanical properties of a poly(L-lactide) coronary stent. In: *Biomed Tech (Berl)*, 2002. 47 Suppl 1 Pt 1: 503-5.
 - [70] Grabow N, Schlun M, Sternberg K, Hakansson N, Kramer S and Schmitz K P: Mechanical properties of laser cut poly(L-lactide) micro-specimens: implications for stent design, manufacture, and sterilization. In: *J Biomech Eng*, 2005. 127(1): 25-31.
 - [71] Grabow N, Schmohl K, Khosravi A, Philipp M, Scharfschwerdt M, Graf B, Stamm C, Haubold A, Schmitz K P and Steinhoff G: Mechanical and structural properties of a novel hybrid heart valve scaffold for tissue engineering. In: *Artif Organs*, 2004. 28(11): 971-9.
 - [72] Graumann W, Keyserlingk D and Sasse D: Innere Organe Kreislaufsystem Abwehrsystem. Vol. Band 2. 1994, Stuttgart Jena New York: Gustav Fischer Verlag.
 - [73] Grellmann W and Seidler S: Kunststoffprüfung. 2005, München Wien: Carl Hanser Verlag.
 - [74] Gross D, Hauger W, Schnell W and Schröder J: Technische Mechanik. Bd. 2: Elastostatik. 2005, Berlin Heidelberg: Springer.
 - [75] Grube E, Sonoda S, Ikeno F, Honda Y, Kar S, Chan C, Gerckens U, Lansky A J and Fitzgerald P J: Six- and twelve-month results from first human experience using everolimus-eluting stents with bioabsorbable polymer. In: *Circulation*, 2004. 109(18): 2168-71.
 - [76] Grubisic Z, Rempp P and Benoit H: A Universal Calibration for Gel Permeation Chromatography. In: *Journal of Polymer Science Part B-Polymer Letters*, 1967. 5(9PB): 753-8.
 - [77] Gyongyosi M, Yang P, Khorsand A and Glogar D: Longitudinal straightening effect of stents is an additional predictor for major adverse cardiac events. Austrian Wiktor Stent Study Group and European Paragon Stent Investigators. In: *J Am Coll Cardiol*, 2000. 35(6): 1580-9.
 - [78] Haferkamp H, Kaese V, Niemeyer M, Philipp K, Tai P T, Heublein B and Rohde R: Untersuchungen an magnesiumbasierten Legierungen als neue Materialien in der Implantologie. In: *Mat.-wiss. u. Werkstofftech.*, 2001. 32: 116-20.
 - [79] Hastings G W: Cardiovascular BIOMATERIALS. 1992, London: Springer-Verlag
 - [80] Heublein B, Rohde R, Kaese V, Niemeyer M, Hartung W and Haverich A: Biocorrosion of magnesium alloys: a new principle in cardiovascular implant technology? In: *Heart*, 2003. 89(6): 651-6.
 - [81] Hoffmann R and Mintz G S: Coronary in-stent restenosis - predictors, treatment and prevention. In: *Eur Heart J*, 2000. 21(21): 1739-49.
 - [82] Holmes D R, Camrud A R, Jorgenson M A, Edwards W D and Schwartz R S: Polymeric stenting in the porcine coronary artery model: differential outcome of exogenous fibrin sleeves versus polyurethane-coated stents. In: *J Am Coll Cardiol*, 1994. 24(2): 525-31.
 - [83] Hombach V: Interventionelle Kardiologie, Angiologie und Kardiovaskularchirurgie. 2001: Schattauer Verlagsgesellschaft mbH.
 - [84] Hou D, Narciso H, Kamdar K, Zhang P, Barclay B and March K L: Stent-based nitric oxide delivery reducing neointimal proliferation in a porcine carotid overstretch injury model. In: *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2005. 28(1): 60-5.
 - [85] Huang L Y and Yang M C: Hemocompatibility of layer-by-layer hyaluronic acid/heparin nanostructure coating on stainless steel for cardiovascular stents and its use for drug delivery. In: *J Nanosci Nanotechnol*, 2006. 6(9-10): 3163-70.

- [86] Huckle W R, Drag M D, Acker W R, Powers M, McFall R C, Holder D J, Walsh T F, Schwartz R S, Greenlee W J and Johnson R G, Jr.: Effects of L-749,329, an ET(A)/ET(B) endothelin receptor antagonist, in a porcine coronary artery injury model of vascular restenosis. In: *Circulation*, 2001. 103(14): 1899-905.
- [87] Ikada Y and Tsuji H: Biodegradable polyesters for medical and ecological applications. In: *Macromol Rapid Commun*, 2000. 21(3): 117-32.
- [88] Ishiwata S, Verheye S, Robinson K A, Salame M Y, de Leon H, King S B, 3rd and Chronos N A: Inhibition of neointima formation by tranilast in pig coronary arteries after balloon angioplasty and stent implantation. In: *J Am Coll Cardiol*, 2000. 35(5): 1331-7.
- [89] Issler L, Ruoß H and Häfle P: *Festigkeitslehre Grundlagen*. 1995, Berlin: Springer.
- [90] Jabara R, Pendyala L, Geva S, Chen J, Chronos N and Robinson K: Novel fully bioabsorbable salicylate-based sirolimus-eluting stent. In: *EuroIntervention*, 2009. 5: F58-F64.
- [91] Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, Dotzer F, Schuhlen H, Neumann F J, Fleckenstein M, Pfafferott C, Seyfarth M and Schomig A: Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO) trial. In: *Circulation*, 2001. 103(23): 2816-21.
- [92] Konorza T F M: ABSORB First in Man Trial of a Fully Bioabsorbable Drug-Eluting Coronary Stent System. In: *Herz*, 2006. 31(9): 1.
- [93] Kornowski R, Hong M K, Tio F O, Bramwell O, Wu H and Leon M B: In-stent restenosis: contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia. In: *J Am Coll Cardiol*, 1998. 31(1): 224-30.
- [94] Krakau I and Lapp H: *Das Herzkatheterbuch: diagnostische und interventionelle Kathetertechniken*. 2., neu bearb. und erw. Aufl. 2005, Stuttgart: Thieme.
- [95] Kukreja N, Onuma Y, Daemen J and Serruys P W: The future of drug-eluting stents. In: *Pharmacological Research*, 2008. 57(3): 171-80.
- [96] Labinaz M, Zidar J P, Stack R S and Phillips H R: Biodegradable stents: the future of interventional cardiology? In: *J Interv Cardiol*, 1995. 8(4): 395-405.
- [97] Lally C, Dolan F and Prendergast P J: Cardiovascular stent design and vessel stresses: a finite element analysis. In: *J Biomech*, 2005. 38(8): 1574-81.
- [98] Lam J Y, Chesebro J H, Steele P M, Dewanjee M K, Badimon L and Fuster V: Deep arterial injury during experimental angioplasty: relation to a positive indium-111-labeled platelet scintigram, quantitative platelet deposition and mural thrombosis. In: *J Am Coll Cardiol*, 1986. 8(6): 1380-6.
- [99] Lambert T L, Dev V, Rechavia E, Forrester J S, Litvack F and Eigler N L: Localized arterial wall drug delivery from a polymer-coated removable metallic stent. Kinetics, distribution, and bioactivity of forskolin. In: *Circulation*, 1994. 90(2): 1003-11.
- [100] Lendlein A: Polymers for implants with biomedical applications. In: *Chemie in Unserer Zeit*, 1999. 33(5): 279-95.
- [101] Lewis A L, Vick T A, Collias A C, Hughes L G, Palmer R R, Leppard S W, Furze J D, Taylor A S and Stratford P W: Phosphorylcholine-based polymer coatings for stent drug delivery. In: *J Mater Sci Mater Med*, 2001. 12(10-12): 865-70.
- [102] Lincoff A M, Furst J G, Ellis S G, Tuch R J and Topol E J: Sustained local delivery of dexamethasone by a novel intravascular eluting stent to prevent restenosis in the porcine coronary injury model. In: *J Am Coll Cardiol*, 1997. 29(4): 808-16.
- [103] Lootz D, Behrend D, Kramer S, Freier T, Haubold A, Benkiesser G, Schmitz K P and Becher B: Laser cutting: influence on morphological and physicochemical properties of polyhydroxybutyrate. In: *Biomaterials*, 2001. 22(18): 2447-52.
- [104] Lootz D, Behrend D, Schmitz K-P, Martin H, Metzner K, Schaffer J and Urbaszek W: Entwicklung eines Herstellungsverfahrens für resorbierbare Stents und FEM-Simulation des Verformungsverhaltens. In: *Biomedizinische Technik/Biomedical Engineering*, 1996. 41: 586-7.
- [105] Maass D, Zollikofer C L, Largiader F and Senning A: Radiological follow-up of transluminally inserted vascular endoprostheses: an experimental study using expanding spirals. In: *Radiology*, 1984. 152(3): 659-63.
- [106] Machraoui A, Grewe P and Fischer A: *Koronarstenting*. 2001, Darmstadt: Steinkopf Verlag.

- [107] Mann T, Cubeddu G, Bowen J, Schneider J E, Arrowood M, Newman W N, Zellinger M J and Rose G C: Stenting in acute coronary syndromes: a comparison of radial versus femoral access sites. In: J Am Coll Cardiol, 1998. 32(3): 572-6.
- [108] Martin D P, Skraly F A and Williams S F: Polyhydroxyalkanoate compositions having controlled degradation rates. WO 9932536, 1999.
- [109] Martin D P, Skraly F A and Williams S F: Polyhydroxyalkanoate compositions having controlled degradation rates. US6878758, USA, 2005.
- [110] Martin D P and Williams S F: Medical applications of poly-4-hydroxybutyrate: a strong flexible absorbable biomaterial. In: Biochemical Engineering Journal, 2003. 16: 97-105.
- [111] Martin H, Werner J, Behrend D and Schmitz K-P: Finite-Elemente-Untersuchungen zur Mechanik von intracoronaren Stents. In: Biomedizinische Technik, 1994. 39, Suppl: 153-4.
- [112] Marx S O and Marks A R: Bench to Bedside: The Development of Rapamycin and Its Application to Stent Restenosis. In: Circulation, 2001. 104: 4.
- [113] Meads C, Cummins C, Jolly K, Stevens A, Burls A and Hyde C: Coronary artery stents in the treatment of ischaemic heart disease: a rapid and systematic review. In: Health Technol Assess, 2000. 4(23): 1-153.
- [114] Mess O: Herzkatheter. 2000: Springer.
- [115] Migliavacca F, Petrini L, Colombo M, Auricchio F and Pietrabissa R: Mechanical behavior of coronary stents investigated through the finite element method. In: J Biomech, 2002. 35(6): 803-11.
- [116] Miller D D, Boulet A J, Tio F O, Garcia O J, Guy D M, McEver R P, Palmaz J C, Pak K Y, Neblock D S, Berger H J and et al.: In vivo technetium-99m S12 antibody imaging of platelet alpha-granules in rabbit endothelial neointimal proliferation after angioplasty. In: Circulation, 1991. 83(1): 224-36.
- [117] Morice M C: Preliminary Results of the MUST Trial. In: J Invasive Cardiol, 1996. 8 Suppl E: 8E-9E.
- [118] Morice M C, Serruys P W, Sousa J E, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F and Falotico R: A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. In: N Engl J Med, 2002. 346(23): 1773-80.
- [119] Muni N I, Califf R M, Foy J R, Boam A B, Zuckerman B D and Kuntz R E: Coronary drug-eluting stent development: issues in trial design. In: Am Heart J, 2005. 149(3): 415-33.
- [120] Murphy J G, Schwartz R S, Huber K C and Holmes D R, Jr.: Polymeric stents: modern alchemy or the future? In: J Invasive Cardiol, 1991. 3(3): 144-8.
- [121] Nakatani S, Yamagishi M, Tamai J, Goto Y, Umeno T, Kawaguchi A, Yutani C and Miyatake K: Assessment of coronary artery distensibility by intravascular ultrasound. Application of simultaneous measurements of luminal area and pressure. In: Circulation, 1995. 91(12): 2904-10.
- [122] Nikol S, Huehns T Y and Hofling B: Molecular biology and post-angioplasty restenosis. In: Atherosclerosis, 1996. 123(1-2): 17-31.
- [123] Numao T, Ogawa K, Fujinuma H and Furuya N: [Pulsatile diameter change of coronary artery lumen estimated by intravascular ultrasound]. In: J Cardiol, 1997. 30(1): 1-8.
- [124] Ormiston J A: Absorbable coronary stents. In: Lancet, 2007. 369: 1839.
- [125] Ormiston J A and Serruys P W: Bioabsorbable coronary stents. In: Circ Cardiovasc Interv, 2009. 2(3): 255-60.
- [126] Ormiston J A, Serruys P W, Regar E, Dudek D, Thuesen L, Webster M W, Onuma Y, Garcia-Garcia H M, McGreevy R and Veldhof S: A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB): a prospective open-label trial. In: Lancet, 2008. 371(9616): 899-907.
- [127] Ormiston J A, Webster M W and Armstrong G: First-in-human implantation of a fully bioabsorbable drug-eluting stent: The BVS poly-L-lactic acid everolimus-eluting coronary stent. In: Catheter Cardiovasc Interv, 2006. 69(1): 128-31.
- [128] Ormiston J A, Webster M W and Armstrong G: First-in-human implantation of a fully bioabsorbable drug-eluting stent: the BVS poly-L-lactic acid everolimus-eluting coronary stent. In: Catheter Cardiovasc Interv, 2007. 69(1): 128-31.

- [129] Palmaz J C, Sibbitt R R, Reuter S R, Tio F O and Rice W J: Expandable intraluminal graft: a preliminary study. Work in progress. In: Radiology, 1985. 156(1): 73-7.
- [130] Peng T, Gibula P, Yao K D and Goosen M F: Role of polymers in improving the results of stenting in coronary arteries. In: Biomaterials, 1996. 17(7): 685-94.
- [131] Peterson L H, E. J R and J. P: Mechanical properties of arteries in vivo. In: Circ Res, 1960. 8: 622-39.
- [132] Peuster M, Hesse C, Schloo T, Fink C, Beerbaum P and von Schnakenburg C: Long-term biocompatibility of a corrodible peripheral iron stent in the porcine descending aorta. In: Biomaterials, 2006. 27(28): 4955-62.
- [133] Peuster M, Wohlsein P, Brugmann M, Ehlerding M, Seidler K, Fink C, Brauer H, Fischer A and Hausdorf G: A novel approach to temporary stenting: degradable cardiovascular stents produced from corrodible metal-results 6-18 months after implantation into New Zealand white rabbits. In: Heart, 2001. 86(5): 563-9.
- [134] Ramcharitar S and Serruys P W: Fully biodegradable coronary stents : progress to date. In: Am J Cardiovasc Drugs, 2008. 8(5): 305-14.
- [135] Ranade S V, Miller K M, Richard R E, Chan A K, Allen M J and Helmus M N: Physical characterization of controlled release of paclitaxel from the TAXUS Express2 drug-eluting stent. In: J Biomed Mater Res A, 2004. 71(4): 625-34.
- [136] Regar E, Sianos G and Serruys P W: Stent development and local drug delivery. In: Br Med Bull, 2001. 59: 227-48.
- [137] Rieu R, Barragan P, Masson C, Fuseri J, Garitey V, Silvestri M, Roquebert P and Sainsous J: Radial force of coronary stents: a comparative analysis. In: Catheter Cardiovasc Interv, 1999. 46(3): 380-91.
- [138] Roach M R and Burton A C: The reason for the shape of the distensibility curves of arteries. In: Can J Biochem Physiol, 1957. 35(8): 681-90.
- [139] Röhr U: Numerische Methoden der Mechanik (Vorlesungsskript). 2002: Rostock.
- [140] Sanborn T A, Faxon D P, Haudenschild C, Gottsman S B and Ryan T J: The mechanism of transluminal angioplasty: evidence for formation of aneurysms in experimental atherosclerosis. In: Circulation, 1983. 68(5): 1136-40.
- [141] Sanborn T A, Faxon D P, Waugh D, Small D M, Haudenschild C, Gottsman S B and Ryan T J: Transluminal angioplasty in experimental atherosclerosis. Analysis for embolization using an in vivo perfusion system. In: Circulation, 1982. 66(5): 917-22.
- [142] Schlun M, Martin H, Grabow N and Schmitz K P: [Design strategy for balloon-expandable stents made of biodegradable polymers using finite element analysis]. In: Biomed Tech (Berl), 2002. 47 Suppl 1 Pt 2: 831-4.
- [143] Schlun M, Martin H and Schmitz K-P: Bearing structure. US7727272B2, 2010.
- [144] Schmidt W, Grabow N, Behrens P and Schmitz K P: Trackability, crossability, and pushability of coronary stent systems--an experimental approach. In: Biomed Tech (Berl), 2002. 47 Suppl 1 Pt 1: 124-6.
- [145] Schmidt W S K: A guide to excellence. In: Mastering of Endovascular Techniques, P L, Editor. 2006, Lippincott William & Wilkins; Philadelphia 114 - 35.
- [146] Schmitz K-P, Behrens P, Schmidt W, Behrend D, Kaminsky J, Lootz D and Enzenross P: Anordnung und Verfahren zur Prüfung von Gefäßimplantaten. 19903476.1.
- [147] Schmitz K P, N. Grabow, M. Löbler, D. Behrend, W. Schmidt, and K. Sternberg: Drug-eluting stent technologies for vascular regeneration. In: Int J Mat Res, 2007. 98(7): 6.
- [148] Schomig A, Dibra A, Windecker S, Mehilli J, Suarez de Lezo J, Kaiser C, Park S J, Goy J J, Lee J H, Di Lorenzo E, Wu J, Juni P, Pfisterer M E, Meier B and Kastrati A: A meta-analysis of 16 randomized trials of sirolimus-eluting stents versus paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. In: J Am Coll Cardiol, 2007. 50(14): 1373-80.
- [149] Schomig A, Neumann F J, Kastrati A, Schuhlen H, Blasini R, Hadamitzky M, Walter H, Zitzmann-Roth E M, Richardt G, Alt E, Schmitt C and Ulm K: A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. In: N Engl J Med, 1996. 334(17): 1084-9.
- [150] Schrader S C and Beyar R: Evaluation of the compressive mechanical properties of endoluminal metal stents. In: Cathet Cardiovasc Diagn, 1998. 44(2): 179-87.

- [151] Schwartz R S, Chronos N A and Virmani R: Preclinical restenosis models and drug-eluting stents: still important, still much to learn. In: *J Am Coll Cardiol*, 2004. 44(7): 1373-85.
- [152] Schwarzl F R: *Polymermechanik Struktur und mechanisches Verhalten von Polymeren*. 1990, Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- [153] Seidel W: *Werkstofftechnik Werkstoffe - Prüfung - Eigenschaften - Anwendung*. 7. Auflage. 2007, München Wien: Carl Hanser Verlag.
- [154] Serruys P and Kutryk M J B: *Handbook of coronary stents*. Vol. Second Edition. 1998, London: Dunitz, Martin.
- [155] Serruys P W, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P and et al.: A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. In: *N Engl J Med*, 1994. 331(8): 489-95.
- [156] Serruys P W, Ormiston J A, Onuma Y, Regar E, Gonzalo N, Garcia-Garcia H M, Nieman K, Bruining N, Dorange C, Miquel-Hebert K, Veldhof S, Webster M, Thuesen L and Dudek D: A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system (ABSORB): 2-year outcomes and results from multiple imaging methods. In: *Lancet*, 2009. 373(9667): 897-910.
- [157] Serruys P W, Sianos G, Abizaid A, Aoki J, den Heijer P, Bonnier H, Smits P, McClean D, Verheye S, Belardi J, Condado J, Pieper M, Gambone L, Bressers M, Symons J, Sousa E and Litvack F: The effect of variable dose and release kinetics on neointimal hyperplasia using a novel paclitaxel-eluting stent platform: the Paclitaxel In-Stent Controlled Elution Study (PISCES). In: *J Am Coll Cardiol*, 2005. 46(2): 253-60.
- [158] Sharkawi T, Cornhill F, Lafont A, Sabaria P and Vert M: Intravascular bioresorbable polymeric stents: a potential alternative to current drug eluting metal stents. In: *J Pharm Sci*, 2007. 96(11): 2829-37.
- [159] Shimazu T, Hori M, Mishima M, Kitabatake A, Kodama K, Nanto S and Inoue M: Clinical assessment of elastic properties of large coronary arteries: pressure-diameter relationship and dynamic incremental elastic modulus. In: *Int J Cardiol*, 1986. 13(1): 27-45.
- [160] Sigwart U: Coronary Stents. In: *Z Kardiol*, 1995. 84 Suppl 2.
- [161] Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F and Kappenberger L: Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. In: *N Engl J Med*, 1987. 316: 6.
- [162] Sousa J E, Serruys P W and Costa M A: New frontiers in cardiology: drug-eluting stents: Part I. In: *Circulation*, 2003. 107(17): 2274-9.
- [163] Stack R S, Califf R M, Phillips H R, Pryor D B, Quigley P J, Bauman R P, Tcheng J E and Greenfield J C, Jr.: Interventional cardiac catheterization at Duke Medical Center. In: *Am J Cardiol*, 1988. 62(10 Pt 2): 3F-24F.
- [164] Steele P M, Chesebro J H, Stanson A W, Holmes D R, Jr., Dewanjee M K, Badimon L and Fuster V: Balloon angioplasty. Natural history of the pathophysiological response to injury in a pig model. In: *Circ Res*, 1985. 57(1): 105-12.
- [165] Sternberg K, Kramer S, Nischau C, Grabow N, Langer T, Hennighausen G and Schmitz K P: In vitro study of drug-eluting stent coatings based on poly(L-lactide) incorporating cyclosporine A - drug release, polymer degradation and mechanical integrity. In: *J Mater Sci Mater Med*, 2007. 18(7): 1423-32.
- [166] Sternberg K, Selent C, Hakansson N, Tollner J, Langer T, Seiter H and Schmitz K P: [Bioartificial materials in urology]. In: *Urologe A*, 2004. 43(10): 1200-7.
- [167] Stoeckel D: A survey of stent designs. In: *Minim Invasive Ther Allied Technol*, 2002. 11(4): 137-47.
- [168] Su S H, Chao R Y, Landau C L, Nelson K D, Timmons R B, Meidell R S and Eberhart R C: Expandable bioresorbable endovascular stent. I. Fabrication and properties. In: *Ann Biomed Eng*, 2003. 31(6): 667-77.
- [169] Sullivan T M, Ainsworth S D, Langan E M, Taylor S, Snyder B, Cull D, Youkey J and Laberge M: Effect of endovascular stent strut geometry on vascular injury, myointimal hyperplasia, and restenosis. In: *J Vasc Surg*, 2002. 36(1): 143-9.
- [170] Suzuki T, Kopia G, Hayashi S, Bailey L R, Llanos G, Wilensky R, Klugherz B D, Papandreou G, Narayan P, Leon M B, Yeung A C, Tio F, Tsao P S, Falotico R and Carter A J: Stent-based delivery of sirolimus reduces neointimal formation in a porcine coronary model. In: *Circulation*, 2001. 104(10): 1188-93.

- [171] Tamai H, Igaki K, Kyo E, Kosuga K, Kawashima A, Matsui S, Komori H, Tsuji T, Motohara S and Uehata H: Initial and 6-month results of biodegradable poly-L-lactic acid coronary stents in humans. In: *Circulation*, 2000. 102(4): 399-404.
- [172] Tamai H, Igaki K, Tsuji T, Miyata K and Higo T: A biodegradable poly-L-lactic acid coronary stent in porcine coronary artery. In: *J Interv Cardiol*, 1999. 12: 443-51.
- [173] Tanabe K, Serruys P W, Grube E, Smits P C, Selbach G, van der Giessen W J, Staberock M, de Feyter P, Muller R, Regar E, Degertekin M, Ligthart J M, Disco C, Backx B and Russell M E: TAXUS III Trial: in-stent restenosis treated with stent-based delivery of paclitaxel incorporated in a slow-release polymer formulation. In: *Circulation*, 2003. 107(4): 559-64.
- [174] Tanaka T T and Fung Y C: Elastic and inelastic properties of the canine aorta and their variation along the aortic tree. In: *J Biomech*, 1974. 7(4): 357-70.
- [175] Tanimoto S, Serruys P W, Thuesen L, Dudek D, de Bruyne B, Chevalier B and Ormiston J A: Comparison of in vivo acute stent recoil between the bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent and the everolimus-eluting cobalt chromium coronary stent: insights from the ABSORB and SPIRIT trials. In: *Catheter Cardiovasc Interv*, 2007. 70(4): 515-23.
- [176] Taylor M S, Daniels A U, Andriano K P and Heller J: Six bioabsorbable polymers: In vitro acute toxicity of accumulated degradation products. In: *Journal of Applied Biomaterials*, 1994. 5(2): 151-7.
- [177] Thierry B, Merhi Y, Silver J and Tabrizian M: Biodegradable membrane-covered stent from chitosan-based polymers. In: *J Biomed Mater Res A*, 2005. 75(3): 556-66.
- [178] Tsuji T, Tamai H, Igaki K, Kyo E, Kosuga K, Hata T, Nakamura T, Fujita S, Takeda S, Motohara S and Uehata H: Biodegradable stents as a platform to drug loading. In: *Int J Cardiovasc Intervent*, 2003. 5(1): 13-6.
- [179] Tsuji T, Tamai H, Igaki K, Kyo E, Kosuga K, Hata T, Okada M, Nakamura T, Komori H, Motohara S and Uehata H: Biodegradable Polymeric Stents. In: *Curr Interv Cardiol Rep*, 2001. 3(1): 10-7.
- [180] Unverdorben M, Degenhardt R, Sick P, Kastrati A, Desmet W, Colombo A, Garcia E, Klein W, Wagner E, Kohler H, Scholz M, Berthold H K and Vallbracht C: Evaluation of the Coroflex Theca-Stent for reduction of restenosis (ECORI). In: *J Invasive Cardiol*, 2005. 17(4): 199-202.
- [181] van der Giessen W J, Lincoff A M, Schwartz R S, van Beusekom H M, Serruys P W, Holmes D R, Jr., Ellis S G and Topol E J: Marked inflammatory sequelae to implantation of biodegradable and nonbiodegradable polymers in porcine coronary arteries. In: *Circulation*, 1996. 94(7): 1690-7.
- [182] van Domburg R T, Foley D P, de Jaegere P P, de Feyter P, van den Brand M, van der Giessen W, Hamburger J and Serruys P W: Long term outcome after coronary stent implantation: a 10 year single centre experience of 1000 patients. In: *Heart*, 1999. 82 Suppl 2: II27-34.
- [183] Verin V, Urban P, Popowski Y, Schwager M, Nouet P, Dorsaz P A, Chatelain P and Kurtz J: Feasibility of intracoronary β -irradiation to reduce restenosis after balloon angioplasty: a clinical pilot study. In: *Circulation*, 1997. 95: 7.
- [184] Virmani R, Farb A, Guagliumi G and Kolodgie F D: Drug-eluting stents: caution and concerns for long-term outcome. In: *Coron Artery Dis*, 2004. 15(6): 313-8.
- [185] Virmani R, Kolodgie F D, Farb A and Lafont A: Drug eluting stents: are human and animal studies comparable? In: *Heart*, 2003. 89(2): 133-8.
- [186] Vogt F, Stein A, Rettemeier G, Krott N, Hoffmann R, vom Dahl J, Bosserhoff A K, Michaeli W, Hanrath P, Weber C and Blindt R: Long-term assessment of a novel biodegradable paclitaxel-eluting coronary polylactide stent. In: *Eur Heart J*, 2004. 25(15): 1330-40.
- [187] Waksman R: Update on Bioabsorbable Stents: From Bench to Clinical. In: *J Interventional Cardiology*, 2006. 19(5): 7.
- [188] Williams S F and Martin D P: Applications of PHAs in Medicine and Pharmacy. In: *Biopolymers*, Steinbüchel A, Editor. 2002, WILEY-VCH Verlag GmbH: Weinheim. 91-127.
- [189] Winkhardt M: Das Herzkatheterlabor Einführung in die Aufgabenbereiche des kardiologischen Assistenzpersonals. 2005, Darmstadt: Steinkopff Verlag.
- [190] Wintermantel E and Ha S-W: *Medizintechnik Life Science Engineering*. 4., überarbeitete und erweiterte Auflage. 2008, Berlin Heidelberg: Springer.
- [191] Wright K C, Wallace S, Charnsangavej C, Carrasco C H and Gianturco C: Percutaneous endovascular stents: an experimental evaluation. In: *Radiology*, 1985. 156(1): 69-72.

- [192] Wurzel M, Cowper G R and McCook J M: Smooth muscle contraction and viscoelasticity of arterial wall. In: *Can J Physiol Pharmacol*, 1970. 48(8): 510-23.
- [193] Yamawaki T, Shimokawa H, Kozai T, Miyata K, Higo T, Tanaka E, Egashira K, Shiraishi T, Tamai H, Igaki K and Takeshita A: Intramural delivery of a specific tyrosine kinase inhibitor with biodegradable stent suppresses the restenotic changes of the coronary artery in pigs in vivo. In: *J Am Coll Cardiol*, 1998. 32(3): 780-6.
- [194] Ye Y W, Landau C, Willard J E, Rajasubramanian G, Moskowitz A, Aziz S, Meidell R S and Eberhart R C: Bioresorbable microporous stents deliver recombinant adenovirus gene transfer vectors to the arterial wall. In: *Ann Biomed Eng*, 1998. 26(3): 398-408.
- [195] Zamora C A, Sugimoto K, Yamaguchi M and Sugimura K: Effect of stent oversizing on in-stent stenosis and lumen size in normal porcine veins. In: *J Endovasc Ther*, 2005. 12(4): 495-502.
- [196] Zidar J P, Lincoff A M and Stack R S: Biodegradable Stents. In: *Textbook of Interventional Cardiology*, Topol EJ, Editor. 1994, Saunders Company: Philadelphia. 787-802.
- [197] Zilberman M, Nelson K D and Eberhart R C: Mechanical properties and in vitro degradation of bioresorbable fibers and expandable fiber-based stents. In: *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2005. 74(2): 792-9.
- [198] Zilberman M, Schwade N D and Eberhart R C: Protein-loaded bioresorbable fibers and expandable stents: Mechanical properties and protein release. In: *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2004. 69(1): 1-10.

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Darstellung des Herzens mit Koronararterien und Bezeichnung nach [189].	4
Abb. 2: Aufbau einer Arterie nach [72].	5
Abb. 3: Arterienreaktion nach Stentimplantation [2]. Endothel (a), Media (b), Neointima (c), Adventitia (d), Interne elastische Schicht (e), externe elastische Schicht (f).	10
Abb. 4: Vergleich der Anzahl von Ballonangioplastien/Stentimplantationen zu Bypass-Operationen pro Jahr in Deutschland nach [27].	10
Abb. 5: Aortokoronarer Venen-Bypass zur rechten Herzkranzarterie nach [54].	11
Abb. 6: Schematische Darstellung einer PTCA. Koronararterie mit arteriosklerotischem Plaque (a), Führungsdraht (b), gefaltetem Ballonkatheter (c), dilatiertem Ballonkatheter (d) und komprimiertem Plaque (e).	12
Abb. 7: Ablationsverfahren: Simpson-Atherektomie-Katheter (a), Rotablatorbohrkopf mit Führungsdraht (b) [54].	13
Abb. 8: Schematische Darstellung einer PTCA ohne (b – d) und mit anschließender Stentimplantation (e – h). Koronararterie mit arteriosklerotischem Plaque (a), Führungsdraht (b), gefaltetem Ballonkatheter (c), dilatiertem Ballonkatheter (d), komprimiertem Plaque und Führungsdraht (e), Stentsystem (f), dilatiertem Stentsystem (g) und komprimiertem Plaque durch gesetzten Stent (h).	13
Abb. 9: Erste im Tier implantierte Metallstents: Nitinol-Spiralstent [46] (a), Spiralstents aus Stahl [105] (b), selbstexpandierender Stahlstent [191] (c).	15
Abb. 10: Stents aus gezogenem oder gewalztem Draht. Maschen – Magic Wallstent, Schneider AG, heute Boston Scientific, USA (a), Monofilamente – Wiktor® i Stent, Medtronic (b), Multifilamente – AVE Micro II (c) [154].	16
Abb. 11: Closed Cell Design – modular, Palmaz-Schatz, Cordis (a), Closed Cell Design – modular multizellulär, Tesum (b), Open Cell Design – multizellulär, Jostent SelfX (c) [154].	16
Abb. 12: Schematische Übersicht zur Möglichkeit der Wirkstoffinkorporation bei Drug-Eluting-Stents nach Sousa et al. [162].	17
Abb. 13: Restenose bei Bare Metal Stents (a), Thrombose bei Drug-Eluting-Stents (b) [41].	18
Abb. 14: Korrodierbarer, peripherer Eisenstent, Design Saxx Stent (CR Bard, Tempe, AZ, USA) [132].	19
Abb. 15: Bioabsorbierbarer Magnesium Stent (BIOTRONIK, Berlin, Deutschland) (B), nach Expansion (A), vor Expansion und Rasterelektronenmikroskopieaufnahme (C) [53].	20
Abb. 16: Chemische Struktur von Poly(L-lactid) (PLLA).	30
Abb. 17: Chemische Struktur von Poly(4-hydroxybuttersäure) P(4HB).	30
Abb. 18: Tauchroboter (a), magnetische Tauchkerne (b) und getauchte Halbzeuge (c).	32
Abb. 19: Ausschnitt des CO ₂ -Lasersystems bei der Fertigung eines Polymerstents.	36
Abb. 20: Nomenklatur für die mittels CO ₂ - bzw. Ti:Sa-Laser gefertigten Polymerstents mit den entwickelten Designs und den resultierenden Stentkonstruktionen.	37
Abb. 21: Abfolge zur Stentfertigung mittels Laser: (a) Abwicklung des Stentdesigns D16, (b) Numerisch kontrollierbarer (NC) Code für den Laser und (c) mit CO ₂ -Laser (C5M11) bzw. (d) mit Ti:Sa-Laser (T5M11) gefertigter Stent.	37
Abb. 22: Spannungs-Dehnungs-Diagramm eines Zugstabes aus einem teilkristallinen Thermoplast im Zugversuch mit Abbildung der Verformungen des Zugstabes nach [152].	41
Abb. 23: Nominelle Spannungs-Dehnungs-Kurven beim Zugversuch von Zugstäben mit unterschiedlichen Prüfgeschwindigkeiten und einer Prüftemperatur von 37 °C.	42
Abb. 24: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen (ESEM) eines Zugstabes nach Versagen bei einer Vergrößerung von 100 x (a) bzw. 400 x (b).	43
Abb. 25: Nominelle Spannungs-Dehnungs-Kurven beim Zugversuch von getauchtem bzw. extrudiertem Halbzeugen bei 37 °C.	43
Abb. 26: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen (ESEM), eines getauchten (a) bzw. eines extrudierten Halbzeuges (b) nach Versagen bei einer Vergrößerung von 100 x.	44
Abb. 27: Wahres Spannungs-Dehnungs-Diagramm des plastischen Bereiches (a) vom Blend PLLA/P(4HB) 77,5/22,5 % (w/w) und Spannungs-Dehnungs-Wertepaare (b) für die FEA.	45
Abb. 28: Entwickeltes Schema zur Vorgehensweise bei der Fertigung eines Polymerstents.	46
Abb. 29: Stentmodell mit der Stentkonstruktion C5M5 für die FEA.	51
Abb. 30: 2D – Modellgeometrie (a) und diskretisierte Modellgeometrie unter Ausnutzung der Stentsymmetrie mit der Stentkonstruktion C5M6 für die zweidimensionale FEA.	51

Abb. 31: 3D – Vorgehensweise zur Modelldiskretisierung des CORMERIC mit der Stentkonstruktion C5M5. Importierte CAD-Datei (a), Vernetzung der Mantelfläche (b), radiale Extrusion des Flächennetzes (c) und diskretisiertes Gesamtsystem mit Ballon (grau) und Stent (blau) (d).	52
Abb. 32: Simulierte Lastfälle in der FEA im globalen Koordinatensystem: Stentexpansion (a), Stententlastung (b) und Stent unter radialem Außendruck (c).	55
Abb. 33: Zweidimensionales (a) und dreidimensionales Modell (b) mit der Stentkonstruktion C5M6 (a) bzw. C5M5 (b) zur Ermittlung der Stentabmessung im Referenzzustand, vor Expansion (grau), bei Expansion (blau) und nach Entlastung (rot).	58
Abb. 34: 3D FEA - Veranschaulichung der Kollapsermittlung bei der Stentkonstruktion C5M5 mit lokalem zylindrischem Koordinatensystem. Stententlastung (rot) nach Ballondeflation und Radiusänderungen Δr_1 und Δr_2 unter radialer Druckbelastung (grau).	59
Abb. 35: Mögliche Verformungsverhalten der Stentkonstruktion C5M5 unter radialem Außendruck. Stent mit deltaförmigen (a), ovalem (b) und kreisförmigen (c) Querschnitt im globalem Koordinatensystem.	60
Abb. 36: 3D FEA – Last-Radiusänderungs-Kurve bei der Stentkonstruktion C5M5 unter radialem Außendruck.	61
Abb. 37: 2D FEA – Verteilung der von Mises Vergleichsspannung und der plastischen Vergleichsdehnung bei einem halben Polymerstentsegment mit der Stentkonstruktion C5M6 unter Symmetrienausnutzung.	63
Abb. 38: 3D FEA – Verteilung der von Mises Vergleichsspannung und der plastischen Vergleichsdehnung bei einem Polymerstentsegment mit der Stentkonstruktion C5M5 unter Symmetrienausnutzung.	64
Abb. 39: 3D FEA – Von Mises Vergleichsspannung (rot) und plastische Vergleichsdehnung (grün) entlang eines normierten Pfades. Stentkonstruktion C5M5: Design D16, gefertigt mit CO ₂ -Laser, Expansionsdurchmesser: 3,0 mm, Stentlänge: 5 mm.	64
Abb. 40: Prüfstand zur Untersuchung des Expansionsverhaltens [145] (a). Polymerstent mit der Stentkonstruktion C5M11 auf einem Ballonkatheter: unexpandiert (b) und expandiert (c).	65
Abb. 41: Rasterelektronenmikroskopaufnahmen von einem expandierten Polymerstent mit der Stentkonstruktion C5M11 aus getauchten Halbzeugen. Übersicht: 30 x Vergrößerung (a) und Detail: 50 x Vergrößerung (b).	66
Abb. 42: Prüfkammer zur Untersuchung der Radialfestigkeit nach [145] (a), Polymerstent mit der Stentkonstruktion C5M11 im Polyurethanschlauch (b).	67
Abb. 43: Schema zur Polymerstententwicklung und Einflussgrößen.	70
Abb. 44: Betriebsfestigkeitsprüfstand für koronare Stents nach [145].	76
Abb. 45: Degradationsanalyse von Polymerstents aus getauchten Halbzeugen aus PLLA/P(4HB) 77,5/22,5 % (w/w) unter statischer (rot, [68]) sowie unter statischer und dynamischer Last bei Lagerung in Sørensen-Puffer bei 37 °C.	77
Abb. 46: REM-Aufnahmen Ethylenoxid sterilisierter und mittels CO ₂ -Laser gefertigter Polymerstents mit dem Design D16 aus getauchtem (a) bzw. extrudiertem Halbzeug (b), nach Expansion auf 3,0 mm.	80
Abb. 47: REM-Aufnahmen mittels β -Strahlung sterilisierter und mittels CO ₂ -Laser gefertigter Polymerstents mit dem Design D16 aus getauchtem (a) bzw. extrudiertem Halbzeug (b), nach Expansion auf 3,0 mm.	82
Abb. 48: ESEM-Aufnahmen mittels Ethylenoxid sterilisierter (38 °C) und mittels CO ₂ -Laser gefertigter Polymerstents mit dem Design D16 aus getauchtem (a) bzw. extrudiertem Halbzeug (b), nach Expansion auf 3,0 mm.	83
Abb. 49: FEA – Last-Radiusänderungs-Kurven der Stents mit der Stentkonstruktion C5M5 (1,7 mm, rot) bzw. C5S5 (1,4 mm, schwarz) bei Expansion auf 3,0 mm.	86
Abb. 50: FEA – Last-Radiusänderungs-Kurven der Stents mit dem Design D16, der Stentkonstruktion C5M5 und einer variablen Wandstärke bei Expansion auf 3,0 mm.	94
Abb. 51: Möglichkeiten zur Strutanordnung über den Stentumfang und –länge unter Berücksichtigung der CO ₂ -Laserparameter. Stentdesigns mit zirkulärem Zick-Zack-Verlauf (a – c) bzw. Z-Verlauf der Strutelemente (d – f).	98
Abb. 52: Beispiele für das Verrunden der Schnittenden bzw. Verbreitern der Schnitte bei der Stentfertigung mittels Ti:Sa-Lasers.	100
Abb. 53: Ausschnitt Design D16 (a) im unexpandierten (grau) bzw. expandierten (blau) Zustand. Schematische Betrachtung der Strutaufrichtung im unexpandierten Zustand (b), bei Expansion (c) und nach Ballondeflation (d).	101
Abb. 54: Ausschnitt Design D1 (a) im unexpandierten (grau) bzw. expandierten (blau) Zustand. Schematische Betrachtung der Strutaufrichtung im unexpandierten Zustand (b), bei Expansion (c) und nach Ballondeflation (d).	102

Abb. 55: Ausschnitt Design D2 (a) im unexpandierten (grau) bzw. expandierten (blau) Zustand. Schematische Betrachtung der Strutaufrichtung im unexpandierten Zustand (b), bei Expansion (c) und nach Ballondeflation (d).....	102
Abb. 56: Ausschnitt Design D3 (a) im unexpandierten (grau) bzw. expandierten (blau) Zustand. Schematische Betrachtung der Strutaufrichtung im unexpandierten Zustand (b), bei Expansion (c) und nach Ballondeflation (d).....	104
Abb. 57: Ausschnitt Design D6 (a) im unexpandierten (grau) bzw. expandierten (blau) Zustand. Schematische Betrachtung der Strutaufrichtung im unexpandierten Zustand (b), bei Expansion (c) und nach Ballondeflation (d).....	104
Abb. 58: Ausschnitt Design D63h (a) im unexpandierten (grau) bzw. expandierten (blau) Zustand. Schematische Betrachtung der Strutaufrichtung im unexpandierten Zustand (b), bei Expansion (c) und nach Ballondeflation (d).....	105
Abb. 59: 3D FEA – Verteilung der von Mises Vergleichsspannung und der plastischen Vergleichsdehnung bei den Stentsegmenten mit den Designs D16, D1, D2 und D63h bei Expansion auf 3,0 mm.	109
Abb. 60: Beispiele für Schnittgeometrien zur Reduzierung der lokalen maximalen Beanspruchung.	110
Abb. 61: Expandierter Polymerstent (3,0 mm) mit dem Design D16, gefertigt mit CO ₂ -Laser (a) bzw. Ti:Sa-Laser (b) aus getauchtem Halbzeug: PLLA/P(4HB) 77,5/22,5 % (w/w), Außendurchmesser: 1,7 mm, Wandstärke: 0,15 mm.	111
Abb. 62: Rasterelektronenmikroskopaufnahmen von einem expandierten Polymerstent (3,0 mm) mit der Stentkonstruktion C5M11 (a) bzw. T5M11 (b) aus getauchten Halbzeugen.....	111
Abb. 63: Expandierter Polymerstent (3,0 mm) mit dem Design D2, gefertigt mit CO ₂ -Laser (a) bzw. Ti:Sa-Laser (b) aus getauchtem Halbzeug: PLLA/P(4HB) 77,5/22,5 % (w/w), Außendurchmesser: 1,7 mm, Wandstärke: 0,15 mm.	112
Abb. 64: Rasterelektronenmikroskopaufnahmen von einem expandierten Polymerstent (3,0 mm) mit der Stentkonstruktion C2M11 (a) bzw. T2M11 (b) aus getauchten Halbzeugen.....	113
Abb. 65: Expandierter Polymerstent (3,0 mm) mit dem Design D63h, gefertigt mit CO ₂ -Laser (a) bzw. Ti:Sa-Laser (b) aus getauchtem Halbzeug: PLLA/P(4HB) 77,5/22,5 % (w/w), Außendurchmesser: 1,7 mm, Wandstärke: 0,15 mm.	114
Abb. 66: Rasterelektronenmikroskopaufnahmen von einem expandierten Polymerstent (3,0 mm) mit der Stentkonstruktion C4M12 (a) bzw. T4M12 (b) aus getauchten Halbzeugen.....	114
Abb. 67: Auf einem Ballonkatheter fixierter, mittels CO ₂ -Laser gefertigter Polymerstent aus getauchtem Halbzeug: Design D16, Außendurchmesser: 1,7 mm, Wandstärke: 0,15 mm.....	117
Abb. 68: Einspannvorrichtung zur Bestimmung der Stent-Abzugskraft bei Stentsystemen.	118
Abb. 69: Modell zur vergleichenden Trackability-Untersuchung mit markierter Teststrecke A - E (rot) und Angaben zur Streckendistanz nach [145].	119
Abb. 70: Röntgendarstellung der Koronararterien vor (a) und nach (b) Implantation eines Polymerstents.	120
Abb. 71: Schliff von gestenteten Gefäßexplantaten nach vier Wochen: Polymerstent (a) und Bare Metal Stent (b).	121

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Mechanische Eigenschaften von Elastin und Kollagen.	7
Tab. 2: Druck-Durchmesser-Werte und Compliance von Koronararterien bestimmt mittels intravaskularem Ultraschall.	8
Tab. 3: Phasen der Restenoseentwicklung [62, 106].	9
Tab. 4: Übersicht bioabsorbierbarer, selbstexpandierbarer Polymerstent für die koronare bzw. periphere Applikation im arteriellen Gefäßsystem.	22
Tab. 5: Übersicht bioabsorbierbarer, ballonexpandierbarer Polymerstent für die koronare bzw. periphere Applikation im arteriellen Gefäßsystem mit Erprobung in Tier- bzw. Humanstudien.	24
Tab. 6: Übersicht von Ballonkathetertypen nach [189].	26
Tab. 7: Anforderungen an einen Polymerstent und das Stent-Delivery-System nach [150, 158]. 1 F = 0,33 mm.	28
Tab. 8: Werkstoffkennwerte von Poly(L-lactid) (PLLA), Poly(4-hydroxybuttersäure) (P(4HB)) und des Blends PLLA/P(4HB) 77,5/22,5% (w/w) [51, 67, 68, 110].	31
Tab. 9: Daten zu den verwendeten Polymeren und Lösungsmitteln zur Halbzeugfertigung.	32
Tab. 10: Daten zu den verwendeten Polymeren für die Halbzeugfertigung mittels Extrusion.	33
Tab. 11: Molekulargewicht des Blends PLLA/P(4HB) 77,5/22,5 % (w/w) nach der Halbzeugherstellung mittels Tauchverfahren bzw. Extrusion.	35
Tab. 12: Eigenschaften der verwendeten Laserquelle des CO ₂ - bzw. Ti:Sa-Laser.	38
Tab. 13: Prüfkörpergeometrie und Prüfparameter für den Zugversuch bei 37 °C mit Prüfkörpern aus dem Blend PLLA/P(4HB) 77,5/22,5 % (w/w).	40
Tab. 14: Im Zugversuch bei 37 °C ermittelte Werkstoffkennwerte des Blends PLLA/P(4HB) 77,5/22,5 % (w/w).	42
Tab. 15: FEA – Lastfälle mit den zugehörigen Randbedingungen und Kontakt.	56
Tab. 16: Experimenteller Recoil und Kollapsdruck bei mittels CO ₂ -Laser gefertigter Polymerstents mit dem Design D16 aus extrudiertem Halbzeug bei Expansion auf 3,0 mm.	72
Tab. 17: Experimenteller Recoil und Kollapsdruck bei mittels CO ₂ -Laser gefertigter Polymerstents mit dem Design D16 aus extrudiertem bzw. getauchtem Halbzeug bei Expansion auf 3,0 mm.	73
Tab. 18: Molekulargewicht des Blends PLLA/P(4HB) 77,5/22,5 % (w/w) vor und nach Halbzeugstrukturierung mittels CO ₂ - bzw. Ti:Sa-Laser.	75
Tab. 19: Prüfparameter bei der Untersuchung der Betriebsfestigkeit von koronaren Stents unter statischer und dynamischer Last nach [146].	77
Tab. 20: Prozessschritte mit Prozessparameter bei der Sterilisation mittels Ethylenoxid bzw. β -Strahlung.	79
Tab. 21: Molekulargewicht, elastischer Recoil und Kollapsdruck bei mittels CO ₂ -Laser gefertigter Polymerstents mit dem Design D16 aus getauchtem bzw. extrudiertem Halbzeug vor und nach Sterilisation mittels Ethylenoxid (EO) bzw. Beta (β)-Strahlung, Expansion im PUR-Schlauch auf 3,0 mm.	80
Tab. 22: FEA – Elastischer Recoil und Kollapsdruck bei Polymerstents mit dem Design D16 und der Stentkonstruktion C5M5 (1,7 mm) bzw. C5S5 (1,4 mm) bei Expansion auf 3,0 mm.	85
Tab. 23: FEA bzw. Experiment: Elastischer Recoil und Kollapsdruck bei Polymerstents mit der Stentkonstruktion C5M5 (1,7 mm) bzw. C5S5 (1,4 mm) bei Expansion auf 3,0 mm.	88
Tab. 24: FEA – Elastischer Recoil und Kollapsdruck bei Polymerstents mit dem Design D16 und der Stentkonstruktion C5M5 bei Expansion auf 3,0 bzw. 3,5 mm.	89
Tab. 25: FEA bzw. Experiment: Elastischer Recoil und Kollapsdruck bei Polymerstents mit der Stentkonstruktion C5M5 bei Expansion auf 3,0 bzw. 3,5 mm.	91
Tab. 26: FEA – Elastischer Recoil und Kollapsdruck bei Polymerstents mit dem Design D16 und der Stentkonstruktion C5M5 mit variabler Wandstärke bei Expansion auf 3,0 mm.	93
Tab. 27: FEA bzw. Experiment: Elastischer Recoil und Kollapsdruck bei Polymerstents mit der Stentkonstruktion C5M5 und variabler Wandstärke von 0,140 – 0,180 mm bei Expansion auf 3,0 mm.	95
Tab. 28: Übersicht der Stentdesigns mit den Stentkonstruktionen für die 3D FEA und das Experiment. Lasertyp: CO ₂ -(C) bzw. Ti:Sa-Laser (T), fortlaufende Nummer für das Design, Angabe zum Expansionsdurchmesser von 3,0 mm (M) und der aufgerundeten Stentlänge 11 bzw. 12 mm.	107
Tab. 29: FEA – Mechanische Stentkennwerte: Recoil und Kollapsdruck bei Polymerstents mit Design D16, D1, D2 und D63h, einem Außendurchmesser von 1,7 mm und einer Wandstärke von 0,150 mm bei Expansion auf einem nominellen Durchmesser von 3,0 mm.	108

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich diese Arbeit selbstständig angefertigt zu haben sowie die verwendeten Daten Dritter vollständig angegeben zu haben und bei Verwendung als solche kenntlich gemacht zu haben.

Christine Schultze

Rostock, 17. November 2010

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich die Gelegenheit nutzen allen Personen zu danken, die mich bei der Entstehung und dem Gelingen der Arbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr.-Ing. K.-P. Schmitz, für die Vergabe des Themas, die stetige Förderung meiner Person und die konstruktive Kritik in unseren Gesprächen.

Mein Dank gilt allen Mitarbeitern und Kollegen des Instituts für Biomedizinische Technik der Universität Rostock, die zum Gelingen meiner Arbeit beigetragen haben. Ganz besonderer Dank gilt Frau Prof. Katrin Sternberg für die persönlichen und konstruktiven Gespräche. Niels Grabow und Heiner Martin möchte ich für die fachliche Unterstützung danken. Andrea Rohde, Peter Littwin, Peter Enzenross, Jens Großmann, Martina Schröder, Martina Nerger und Ingeburg Rühl möchte ich für jede helfende Hand bei der Halbzeugherstellung, der Stentfertigung und -begutachtung, den Vorbereitungen für die Stentimplantation im Tier und bei der Verarbeitung der explantierten Stents danken.

Meinen Kollegen und Mitarbeitern des Prüflabors für kardiovaskuläre Produkte am Institut für ImplantatTechnologie und Biomaterialien e. V. Wolfram Schmidt, Peter Behrens, Jörg Kaminsky und Frank Kamke danke ich für die Durchführung einiger Stentprüfungen, die Bereitstellung der Prüfdaten und die Betreuung des zweiten Prüfstandes zur Stentprüfung.

An dieser Stelle möchte ich mich bei den studentischen Hilfskräften, besonders Stefan Siewert und Matthias Paulisch, sowie bei den Studenten bedanken, die durch ihre Hilfstätigkeiten und Semesterarbeiten dem Gelingen meiner Arbeit beigetragen haben.

Weiterhin gilt mein Dank den externen Partnern. Der Firma Tepha Inc. danke ich für die Bereitstellung des Polymers und die extrudierten Halbzeuge. Der Firma Micreon, insbesondere Frank Korte gilt mein Dank für die fachliche Kompetenz im Bereich der Stentfertigung mittels Ti:Sa-Lasers und die gelieferten Stents. Prof. Hüseyin Ince und seinen Kollegen gilt mein Dank für die tatkräftige Unterstützung bei den ersten Polymerstentimplantationen in die Koronararterien des Schweins. Den Mitarbeitern des Instituts für experimentelle Chirurgie und zentrale Versuchstierhaltung der Universität Rostock möchte ich für die Bereitstellung der Räumlichkeiten und die Begleitung des Tierversuchs danken.

Bei meinen Freunden Daniel, Christian und Nora möchte ich mich für die konstruktiven Worte in unseren Gesprächen bedanken. Jule, MiCa, Diana, Anne, Alice und Lena danke ich für den seelischen und moralischen Beistand und die kreativen Pausen, um den nötigen Abstand zur Arbeit zu erlangen.

Zum Schluss möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die immer wieder indirekt ihren Stolz bekundeten und mich durch ihr Sein und Schaffen motivierten.

Thesen zur Dissertation

„Bioabsorbierbare koronare Polymerstents – Strukturmechanische und experimentelle Untersuchungen“

1. Der klinische Einsatz intravaskulärer Gefäßstützen, der so genannten Stents, hat sich in den letzten Jahren als Routineverfahren in der Kardiologie bei der Koronaren Herzkrankheit etabliert. Es werden jährlich in Deutschland etwa 220.000 Stents pro Jahr implantiert. Dabei finden reine Bare Metal Stents aus Kobalt-Legierungen (CoCr) bzw. aus Edelstahl (316L) und mit Wirkstoff beladene Drug-Eluting-Stents ihren Einsatz.
2. Wesentliche Komplikationen von Bare Metal Stents in den Koronararterien sind die Restenosen, die durch das Wachstum glatter Muskelzellen aus der Gefäßwand in das Gefäßlumen verursacht werden. Dies führt zu einem Wiederverschluss des Stentlumens, der sich als In-Stent Restenose und/oder Gefäßverschluss manifestiert.
3. Ein wesentlicher Entwicklungsschritt zur Vermeidung der Restenose ist die Biofunktionalisierung der Stentoberfläche unter Verwendung antiproliferativer Wirkstoffe. Die so entstehenden Drug-Eluting-Stents haben sich in der klinischen Praxis bewährt. Unabhängig davon führt die Bildung von Stentthrombosen wegen nicht ausreichender Endothelialisierung des Stents zu Spätkomplikationen. Zu deren Verhinderung wird gegenwärtig ein hoher Forschungsaufwand betrieben.
4. Der innovativste Forschungsansatz zur Verhinderung der Mortalität durch Stentthrombosen ist die Entwicklung absorbierbarer Stents. Durch die Auflösung der absorbierbaren Stents ist eine spätere Thrombozytenaggregation und damit einhergehende Spätthrombose wegen der Fremdkörperreaktionen ausgeschlossen.
5. Im gegenwärtigen Forschungstrend werden bioabsorbierbare Polymerstents aus Poly(L-lactid) und korrodierende Metallstents aus Magnesium bzw. Eisen entwickelt, tierexperimentell erprobt und vereinzelt bereits klinisch experimentell eingesetzt.
6. Die Entwicklung von bioabsorbierbaren Polymerstents stellt eine technische Herausforderung wegen der zur Verfügung stehenden Polymere und deren erreichbaren Werkstoffkennwerte dar. Im Vergleich mit den mechanischen Eigenschaften der Bare Metal Stents aus CoCr und 316L müssen minimale Grenzwerte der Radialfestigkeit von etwa 0,5 bar und die elastische Rückfederung (Recoil) unter 5 % erreicht werden.
7. Bei der Polymerauswahl muss auf die Hämkompatibilität des Biomaterials geachtet und eine Degradationszeit erreicht werden, die eine vollständige Endothelialisierung des Stents vor der gewollten Frakturierung aufgrund des Degradationsprozesses sichert.

8. Aus Voruntersuchungen hat sich ergeben, dass der Blend aus Poly(L-lactid) (PLLA) und Poly(4-hydroxybuttersäure) P(4HB) im Verhältnis von 77,5/22,5 % (w/w) zu hervorragenden Werkstoffkennwerten führt. Weiterhin ist der Polymerblend zur Verarbeitung zu Halbzeugen und für die Stentfertigung mittels der Laserschneidtechnologie geeignet.
9. Als Herstellungstechnologie rohrförmiger Halbzeuge für die Stentfertigung haben sich grundsätzlich das Tauchverfahren aus der Polymerlösung und die Extrusion aus der Polymerschmelze bewährt.
10. Das Herstellungsverfahren für die Halbzeuge zeigt einen erheblichen Einfluss auf die Werkstoffkennwerte des Polymerblends. Dies begründet sich aus den unterschiedlichen Werkstoffkennwerten und aus dem unterschiedlichen Molekulargewicht der Blendpartner, das durch den Herstellungsprozess beeinflusst wird. Dabei führt die notwendige hohe Temperatur bei der Extrusion zur Reduzierung des Molekulargewichts des Blends.
11. Systematische Schneidversuche unter Verwendung des CO₂-Lasers ergaben eine Schnittbreite von 0,090 mm. Weiterhin konnte mit der Rasterelektronenmikroskopie eine Lasereinflusszone gezeigt werden. Im Gegensatz dazu ist mit dem Ti:Sa-Laser eine Schnittbreite von 0,030 mm ohne eine Lasereinflusszone erreichbar. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit die auf den CO₂-Laser optimierten Stentdesigns an die Parameter des Ti:Sa-Lasers anzupassen.
12. Für die Finite-Elemente-Analyse zur Charakterisierung des Verformungsverhaltens und der mechanischen Stenteigenschaften des Stents erfolgte die Bestimmung der Werkstoffkennwerte des Blends im uniaxialen quasistatischen Zugversuch bei 37 °C. Dafür wurden Zugstäbe aus Halbzeugen mit größerem Außendurchmesser mittels Laserschneidtechnologie gefertigt und die Halbzeuge für die Stentfertigung selbst als Prüfkörper verwendet.
13. Die Finite-Elemente-Analyse erwies sich als geeignetes Verfahren zur Vorausberechnung des Recoils und der Radialfestigkeit. Abweichungen zwischen den Berechnungs- und Messergebnissen ergeben sich aus den Unsicherheiten bei der Auswahl des Werkstoffgesetzes, der Modellierung der Strukturen und den Lastannahmen. Unabhängig davon lassen sich aus den Ergebnissen der Finite-Elemente-Analyse und der vergleichenden Untersuchung wichtige Schlüsse für die Verbesserung der Stentdesigns ableiten.
14. Für die gewählte Konstruktions- und Berechnungspraxis im Rahmen des Entwicklungsprozesses werden zunächst zweidimensionale Finite-Elemente-Analysen zur Bestimmung des Expansionsverhaltens durchgeführt und dreidimensionale Finite-Elemente-Analysen für

ausgewählte Designs angeschlossen. Dies führt zu einer Beschleunigung des Entwicklungsprozesses durch verkürzte Rechenzeiten und reduzierte Iterationsschritte.

15. Die durchgeführten experimentellen Untersuchungen zum Degradationsverhalten von Stents unter statischer und dynamischer physiologischer Belastung bei Lagerung in Sørensen-Puffer bei 37 °C zeigen eine Beschleunigung des Degradationsprozesses. Mit Gel-Permeations-Chromatographie-Analysen konnte nach etwa acht Wochen eine Beschleunigung des Molekulargewichtsabbaus um 10 – 30 % durch die dynamische Belastung gezeigt werden.

16. Die systematischen Variantenuntersuchungen mittels Finite-Elemente-Analyse und Experiment bzgl. der Halbzeugwandstärke, des Expansionsverhältnisses und des Stentdesigns bzw. der Stentkonstruktion zeigten den Einfluss des jeweiligen Parameters auf den Recoil und die Radialfestigkeit. Dadurch konnten Stentdesigns unter Berücksichtigung dieser Parameter entwickelt und optimiert werden.

17. Die Variation der Stentwandstärke zeigt keinen Einfluss auf die Höhe des Recoils, während die Radialfestigkeit mit zunehmender Stentwandstärke steigt. Die Vergrößerung des Expansionsverhältnisses unter Berücksichtigung des Stentprofils und des Expansionsdurchmessers führt hinsichtlich des Recoils zu einer zu vernachlässigenden Reduzierung, während die Radialfestigkeit deutlich sinkt.

18. In die systematischen Untersuchungen zur Auswahl des Sterilisationsverfahrens wurde die Sterilisation mittels Ethylenoxids und Beta-Strahlung einbezogen. Die Ergebnisse zeigen einen großen Einfluss des Sterilisationsverfahrens auf den Molekulargewichtsabbau und die mechanischen Stenteigenschaften. Dabei besteht nach wie vor großer Forschungsbedarf bei der Auswahl des Sterilisationsverfahrens.

19. Die Ergebnisse der experimentellen Untersuchungen bestätigen die Konkurrenzfähigkeit der Polymerstents mit anderen weltweiten Entwicklungen. Insbesondere kann der erreichte Stand bei der Minimierung des Recoils $3,62 \pm 1,12$ % und der Erhöhung der Radialfestigkeit $0,49 \pm 0,06$ bar bei Expansion auf 3,0 mm der untersuchten Stents als gut eingestuft werden.

20. Die Ergebnisse der Experimente zur Bestimmung der mechanischen Stentkennwerte und der Degradationseigenschaften des Blends PLLA/P(4HB) 77,5/22,5 % (w/w) rechtfertigen erste tierexperimentelle Untersuchungen. Dabei konnte die Implantierbarkeit des getesteten Stentsystems in Schweinekoronararterien nachgewiesen werden. Nach 4 Wochen konnte mittels der Schliffpräparation und der Dünnschnitttechnik eine Endothelialisierung des Polymerstents gezeigt werden.